

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003年12月18日 (18.12.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/104229 A1(51) 国際特許分類: C07D 471/04, 473/06, 473/18,  
473/22, 473/30, 473/40, 487/04, 498/14, A61K 31/5025,  
31/522, 31/5365, 31/519, A61P 1/00, 3/04, 3/06, 3/10,  
15/00, 19/10, 29/00, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/07010

(22) 国際出願日: 2003年6月3日 (03.06.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-166069 2002年6月6日 (06.06.2002) JP  
特願2002-209373 2002年7月18日 (18.07.2002) JP  
特願2002-307750 2002年10月23日 (23.10.2002) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザ  
イ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東京  
都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 吉川 誠二  
(YOSHIKAWA, Seiji) [JP/JP]; 〒314-0112 茨城県鹿  
島郡神栖町知手中央3-4-30 グラシアスメル  
シー202 Ibaraki (JP). 江守 英太 (EMORI, Eita)  
[JP/JP]; 〒300-0061 茨城県土浦市並木1-8-19  
ドルチェ・アイ202 Ibaraki (JP). 松浦 史義 (MAT-  
SUURA, Fumiyoshi) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つく  
ば市松代3-25-2-205 Ibaraki (JP). リチャード  
クラーク (RICHARD, Clark) [GB/JP]; 〒300-0845  
茨城県土浦市乙戸南2-20-22 Ibaraki (JP). 生  
田 博憲 (IKUTA, Hironori) [JP/JP]; 〒300-1233 茨城  
県牛久市栄町2-35-12 Ibaraki (JP). 吉良 和信  
(KIRA, Kazunobu) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松代4-9-10 ライフスクエア手代木F-205  
Ibaraki (JP). 安田 信之 (YASUDA, Nobuyuki) [JP/JP];  
〒300-0065 茨城県土浦市大字常名820-1  
Ibaraki (JP). 長倉 延 (NAGAKURA, Tadashi) [JP/JP]; 〒  
300-1237 茨城県牛久市牛久市田宮2丁目39番  
1号 エステスクエア3-406 Ibaraki (JP). 山崎  
一斗 (YAMAZAKI, Kazuto) [JP/JP]; 〒305-0031 茨城  
県つくば市吾妻3丁目19-1 パークヒル吾妻  
3-304 Ibaraki (JP).(74) 代理人: 清水 初志, 外 (SHIMIZU, Hatsushi et al.); 〒  
300-0847 茨城県土浦市卸町1-1-1 関鉄つくばビ  
ル6階 Ibaraki (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO,  
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,  
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,  
ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

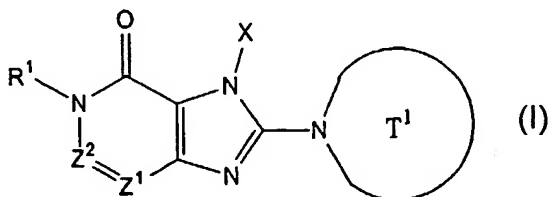
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL FUSED IMIDAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 新規縮合イミダゾール誘導体

C<sub>1-6</sub> alkoxy, etc.], a salt of the compound, or a hydrate of either. These are novel compounds having excellent DPP-IV inhibitory activity.(57) Abstract: A compound represented by the  
general formula (I) [wherein T<sup>1</sup> means an optionally  
substituted, monocyclic or bicyclic, 4- to 12-membered,  
heterocyclic group containing one or two nitrogen  
atoms in the ring; X means optionally substituted  
C<sub>1-6</sub> alkyl, etc.; Z<sup>1</sup> and Z<sup>2</sup> each independently means  
nitrogen or a group represented by the formula -CR<sup>2</sup>;  
and R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> each independently means hydrogen,  
optionally substituted C<sub>1-6</sub> alkyl, optionally substituted

WO 03/104229 A1

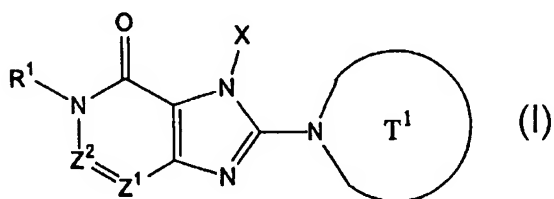
BEST AVAILABLE COPY

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、一般式



〔式中、 $T^1$ は環中1または2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である4～12員ヘテロ環式基を意味する； $X$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基などを意味する； $Z^1$ および $Z^2$ はそれぞれ独立して、窒素原子または式 $-CR^2-$ で表わされる基を意味する； $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基などを意味する。〕で表される化合物またはその塩もしくはそれらの水和物である。これらは、優れたDPPIV阻害作用を示す新規化合物である。



## 明細書

## 新規縮合イミダゾール誘導体

## 5 技術分野

本発明は、DPP IV阻害剤として有用な新規縮合イミダゾール誘導体およびその用途に関する。

## 背景技術

- 10 ジペプチジルペプチダーゼ IV (Dipeptidyl peptidase-IV : DPP IV) は、ポリペプチド鎖の遊離N末端から-X-Pro (Xはいかなるアミノ酸でもよい) のジペプチドを特異的に加水分解するセリンプロテアーゼの1種である。
- 食後に腸管より分泌されるグルコース依存的インスリン分泌刺激ホルモン、つまり、インクレチン (GLP-1 ; Glucagon-Like Peptide-1 and
- 15 GIP; Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide) は、DPP IVによって、速やかに分解、不活性化される。このDPP IVによる分解を抑制することで、インクレチン (GLP-1 及び GIP) による作用は増強され、グルコース刺激による膵β細胞からのインスリン分泌は亢進する。その結果、経口糖負荷試験後の高血糖を改善することが明らかにされている (非特許文献1参照)。また、GLP-1
- 20 が食欲、摂食量抑制効果への関与、またGLP-1の膵β細胞の分化、増殖促進作用にもとづくβ細胞保護作用も明らかにされている。

これらのことよりDPP IV阻害剤が、肥満、糖尿病などのGLP-1、GIPが関与する疾患に対する有用な治療剤、予防剤となりうることが期待できる。

- さらに、以下に記す様々な疾患とジペプチジルペプチダーゼ IVの関連性が報告
- 25 されており、これらのことからDPP IV阻害剤がそれらの治療剤となりうることが期待できる。

- (1) A I D S の予防、治療剤 (非特許文献 2 参照)
- (2) 骨粗鬆症の予防、治療剤 (非特許文献 3 参照)
- (3) 消化管障害 (intestinal disorder) の予防、治療剤 (非特許文献 4 参照)
- (4) 糖尿病、肥満、高脂血症の予防、治療剤 (非特許文献 5, 6 参照)
- 5 (5) 血管新生の予防、治療剤 (非特許文献 7 参照)
- (6) 不妊症の予防、治療剤 (特許文献 1 参照)
- (7) 炎症性疾患、自己免疫疾患、慢性関節リウマチの予防、治療剤 (非特許文献 8 参照)
- (8) ガンの予防、治療剤 (非特許文献 9、10 参照)
- 10 D P P I V 阻害剤としては、いくつか知られているが (特許文献 2~4 参照)、ヒポキサンチン骨格またはイミダゾピリダジノン骨格を有する D P P I V 阻害剤は知られていなかった。  
[非特許文献 1]  
Diabetologia 1999 Nov;42(11):1324-31
- 15 [非特許文献 2]  
Science, 262, 2045-2050, 1993.  
[非特許文献 3]  
Clinical chemistry, 34, 2499-2501, 1988.  
[非特許文献 4]
- 20 Endocrinology, 141, 4013-4020, 2000.  
[非特許文献 5]  
Diabetes, 47, 1663-1670, 1998,  
[非特許文献 6]  
Life Sci;66(2):91-103, 2000
- 25 [非特許文献 7]  
Agents and actions, 32, 125-127, 1991.

[非特許文献 8]

2001, 166, 2041-2048, The Journal of Immunology.

[非特許文献 9]

Br J Cancer 1999 Mar;79(7-8):1042-8,

5 [非特許文献 10]

J Androl 2000 Mar-Apr;21(2):220-6

[特許文献 1]

国際公開第 00/56296 号パンフレット

[特許文献 2]

10 米国特許第 2002/0161001 号公開公報

[特許文献 3]

国際公開第 03/004496 号パンフレット

[特許文献 4]

米国特許第 2002/0198205 号公開公報

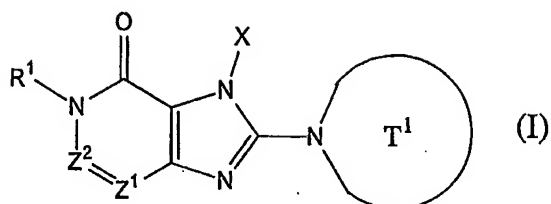
15 上記のごとく、医薬として有用な DPP IV 阻害作用を有する化合物の提供が切望されている。しかしながら、優れた DPP IV 阻害作用を示し、かつ、医薬としても有用性が高く臨床で有効に作用する化合物は未だ見出されていない。すなわち、本発明の目的は、糖尿病疾患などの治療・予防・改善剤として有用な DPP IV 阻害作用を有する化合物を提供することにある。

20

#### 発明の開示

本発明者らは上記事情に鑑みて鋭意研究を行った結果、ヒポキサンチン誘導体またはイミダゾピリダジノン誘導体をはじめとする新規な縮合イミダゾール誘導体を合成することに成功し、これらの化合物が優れた DPP IV 阻害作用を有する  
25 ることを見出し、本発明を完成した。すなわち本発明は以下を含む。

[1] 一般式



〔式中、 $T^1$ は環中1または2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である4～12員ヘテロ環式基を意味する；

Xは置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する；

10  $Z^1$ および $Z^2$ はそれぞれ独立して、窒素原子または式 $-CR^2=$ で表わされる基を意味する；

$R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立して、式 $-A^0-A^1-A^2$ （式中、 $A^0$ は、単結合または下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する；

15  $A^1$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^A-$ 、式 $-CO-NR^A-$ 、式 $-NR^A-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^A-$ または式 $-NR^A-SO_2-$ を意味する；

$A^2$ および $R^A$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{2-7}$ アルキルカルボニル基を意味する。

ただし、 $A^2$ および $R^A$ はそれぞれ独立して下記置換基B群からなる群から選ば

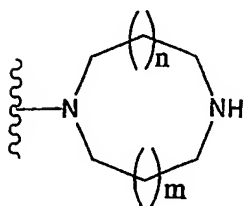
れる1～3個の基を有していてもよい。)で表わされる基を意味する。 $Z^2$ が式 $-CR^2=$ である場合、 $R^1$ および $R^2$ が一緒になって5～7員環を形成しても良い。

ただし、① $R^1$ が水素原子であり $Z^1$ が窒素原子であり、かつ $Z^2$ が $-CH=$ である場合、② $Z^1$ が窒素原子であり、かつ $Z^2$ が $-C(OH)=$ である場合を除く。

#### <置換基B群>

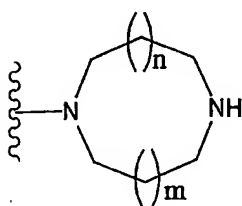
置換基B群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、式 $-SO_2-NR^{B1}-R^{B2}$ 、式 $-NR^{B1}-CO-R^{B2}$ 、式 $-NR^{B1}-R^{B2}$  (式中、 $R^{B1}$ および $R^{B2}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO-R^{B3}$  (式中、 $R^{B3}$ は4～8員ヘテロ環式基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO-R^{B4}-R^{B5}$ および式 $-CH_2-CO-R^{B4}-R^{B5}$  (式中、 $R^{B4}$ は単結合、酸素原子または式 $-NR^{B6}-$ を意味し、 $R^{B5}$ および $R^{B6}$ はそれぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基または5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。)で表される化合物もしくははその塩またはそれらの水和物。

[2]  $T^1$ が置換基を有していてもよい式



- (式中、 $n$  および  $m$  はそれぞれ独立して 0 または 1 を意味する。) で表わされる基、置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基または置換基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である〔1〕記載の化合物
- 5 もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔3〕  $T^1$  が式



- (式中、 $n$  および  $m$  はそれぞれ独立して 0 または 1 を意味する。) で表わされる基、アミノ基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、アミノ基を有していても
- 10 よいピロリジン-1-イル基、アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基またはアミノ基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である〔1〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔4〕  $T^1$  がピペラジン-1-イル基または 3-アミノピペリジン-1-イル基である〔1〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- 15 〔5〕  $T^1$  がピペラジン-1-イル基である〔1〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- 〔6〕  $X$  が式  $-X^1-X^2$  (式中、 $X^1$  は単結合または置換基を有していてもよいメチレン基を意味する； $X^2$  は置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基または置換基を有していてもよい
- 20 フェニル基を意味する。) で表わされる基である〔1〕～〔5〕のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔7〕  $X$  が式  $-X^{11}-X^{12}$  (式中、 $X^{11}$  は単結合またはメチレン基を意味する； $X^{12}$  は  $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基または置換基を有していて

もよいフェニル基を意味する。) で表わされる基である〔1〕～〔5〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- 〔8〕 置換基を有していてもよいフェニル基が、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ビニル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、シアノ基、ホルミル基および $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる基を2位に有していてもよいフェニル基である〔6〕または〔7〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- 〔9〕 Xが3-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-ブチン-1-イル基、ベンジル基または2-クロロフェニル基である〔1〕～〔5〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔10〕 Xが2-ブチン-1-イル基である〔1〕～〔5〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔11〕  $Z^1$ および $Z^2$ のいずれか一方のみが窒素原子である〔1〕～〔10〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- 15 〔12〕  $Z^1$ が窒素原子であり、 $Z^2$ が式 $-CR^2=$  (式中、 $R^2$ は請求項1記載の $R^2$ と同意義である。) で表わされる基である〔1〕～〔10〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- 〔13〕  $Z^2$ が窒素原子であり、 $Z^1$ が式 $-CR^2=$  (式中、 $R^2$ は請求項1記載の $R^2$ と同意義である。) で表わされる基である〔1〕～〔10〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔14〕  $R^1$ が水素原子または式 $-A^{10}-A^{11}-A^{12}$  (式中、 $A^{10}$ は、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する；

$A^{11}$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を意味する；

- 25  $A^{12}$ は、水素原子、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していても

- よい5～10員ヘテロアリール基、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基である、〔1〕～〔13〕のいずれか1つに
- 5 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<置換基C群>

- 置換基C群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式-
- 10  $NR^{C1}-R^{C2}$  (式中、 $R^{C1}$ および $R^{C2}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基、式- $CO-R^{C3}-R^{C4}$ および式- $CH_2-CO-R^{C3}-R^{C4}$  (式中、 $R^{C3}$ は単結合、酸素原子または式- $NR^{C5}-$ を意味し、 $R^{C4}$ および $R^{C5}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。

- 〔15〕  $R^1$ が、水素原子、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有し
- 15 ていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基である、〔1〕～〔13〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20 <置換基C群>

- 置換基C群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式-
- 25  $NR^{C1}-R^{C2}$  (式中、 $R^{C1}$ および $R^{C2}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基、式- $CO-R^{C3}-R^{C4}$ および式- $CH_2-CO-R^{C3}-R^{C4}$  (式中、 $R^{C3}$ は単結合、酸素原子または式- $NR^{C5}-$ を意味し、 $R^{C4}$ および $R^{C5}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を



意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。

〔16〕 置換基C群が、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基およびハロゲン原子からなる群である〔14〕または〔15〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- 5 〔17〕  $R^1$ が、メチル基、シアノベンジル基、フルオロシアノベンジル基、フェネチル基、2-メトキシエチル基または4-メトキシカルボニルピリジン-2-イル基である、〔1〕～〔13〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- 〔18〕  $R^1$ が、メチル基または2-シアノベンジル基である、〔1〕～〔13〕  
10 のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- 〔19〕  $R^2$ が、水素原子、シアノ基、または式 $-A^{21}-A^{22}$ (式中、 $A^{21}$ が、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^{A2}-$ 、式 $-CO-NR^{A2}-$ または式 $-NR^{A2}-CO-$ を意味する； $A^{22}$ および $R^{A2}$ は、それぞれ独立して水素原子、  
15 シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。ただし、 $A^{22}$ および $R^{A2}$ はそれぞれ独立して下記置換基D群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。) で表わされる基で  
20 ある〔1〕～〔18〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

#### <置換基D群>

- 置換基D群は、水酸基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式  
25  $NR^{D1}-R^{D2}$  (式中、 $R^{D1}$ および $R^{D2}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基、式 $-CO-R^{D3}$  (式中、 $R^{D3}$ は4～

8員ヘテロ環式基を意味する。) で表わされる基および式 $\text{—CO—R}^{\text{D}4}\text{—R}^{\text{D}5}$ (式中、 $\text{R}^{\text{D}4}$ は単結合、酸素原子または式 $\text{—NR}^{\text{D}6}\text{—}$ を意味し、 $\text{R}^{\text{D}5}$ および $\text{R}^{\text{D}6}$ はそれぞれ独立して水素原子、 $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基または $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。

- 5 [20]  $\text{R}^2$ が、水素原子、シアノ基、カルボキシ基、 $\text{C}_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、式 $\text{—CONR}^{\text{D}7}\text{R}^{\text{D}8}$ (式中、 $\text{R}^{\text{D}7}$ および $\text{R}^{\text{D}8}$ はそれぞれ独立して、水素原子または $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基または式 $\text{—A}^{\text{23}}\text{—A}^{\text{24}}$ (式中、 $\text{A}^{\text{23}}$ が、酸素原子、硫黄原子または式 $\text{—NR}^{\text{A}3}\text{—}$ を意味する； $\text{A}^{\text{24}}$ および $\text{R}^{\text{A}3}$ は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基D 1群から選ばれる1個の基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、下記置換基D 1群から選ばれる1個の基を有していてもよい $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、下記置換基D 1群から選ばれる1個の基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、下記置換基D 1群から選ばれる1個の基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、下記置換基D 1群から選ばれる1個の基を有していてもよいフェニル基または下記置換基D 1群から選ばれる1個の基を有していてもよい5～10員ヘテロアリアル基を意味する。) で表わされる基である[1]～[18]のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

#### <置換基D 1群>

- 置換基D 1群は、カルボキシ基、 $\text{C}_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、式 $\text{—CONR}^{\text{D}7}\text{R}^{\text{D}8}$ (式中、 $\text{R}^{\text{D}7}$ および $\text{R}^{\text{D}8}$ はそれぞれ独立して、水素原子または $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基、ピロリジン—1—イルカルボニル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基および $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基からなる群を意味する。

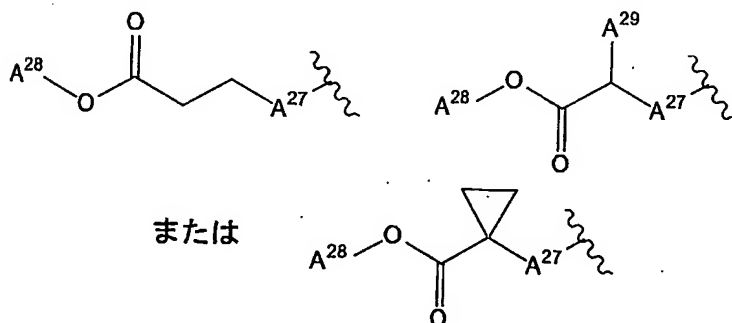
- [21]  $\text{R}^2$ が、水素原子、シアノ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基または式 $\text{—A}^{\text{25}}\text{—A}^{\text{26}}$ (式中、 $\text{A}^{\text{25}}$ が、酸素原子、硫黄原子または式 $\text{—NR}^{\text{A}4}\text{—}$ を意味する； $\text{A}^{\text{26}}$ および $\text{R}^{\text{A}4}$ は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基D 1群から選ばれる1個

の基を有している $C_{1-6}$ アルキル基、下記置換基D 1群から選ばれる1個の基を有している $C_{3-8}$ シクロアルキル基または下記置換基D 1群から選ばれる1個の基を有しているフェニル基) で表わされる基である〔1〕～〔18〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5 <置換基D 1群>

置換基D 1群は、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、式 $-CONR^{D7}R^{D8}$  (式中、 $R^{D7}$ および $R^{D8}$ はそれぞれ独立して、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群を意味する。

〔2 2〕  $R^2$ が、水素原子、シアノ基、メトキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、式



(式中、 $A^{27}$ は酸素原子、硫黄原子または $-NH-$ を意味する；

15  $A^{28}$ および $A^{29}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基である、〔1〕～〔18〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔2 3〕  $R^2$ が水素原子、シアノ基または2-カルバモイルフェニルオキシ基である〔1〕～〔18〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそ  
20 れらの水和物。

〔2 4〕 前記一般式 (I) 記載の化合物が、

7- (2-ブチニル) - 2-シアノ-1-メチル-8- (ピペラジン-1-イル) - 1, 7-ジヒドロプリン-6-オン、

3- (2-ブチニル) - 5-メチル-2- (ピペラジン-1-イル) - 3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン、

5 2- (3-アミノピペリジン-1-イル) - 3- (2-ブチニル) - 5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン、

2- [7- (2-ブチニル) - 1-メチル-6-オキソ-8- (ピペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンツアミド、

7- (2-ブチニル) - 1- (2-シアノベンジル) - 6-オキソ-8- (ピペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル、  
10 および

2- [3- (2-ブチニル) - 4-オキソ-2- (ピペラジン-1-イル) - 3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イルメチル] ベンゾニトリルからなる群から選ばれるいずれか一つである、[1] 記載の化合物もしくは

15 はその塩またはそれらの水和物

[25] [1] ~ [24] 記載の化合物を含有する医薬。

[26] [1] ~ [24] 記載の化合物を含有するジペプチジルペプチダーゼ I V阻害剤。

[27] [1] ~ [24] 記載の化合物と製剤化補助剤からなる医薬組成物。

20 [28] [1] ~ [24] 記載の化合物を含有する糖尿病疾患の予防または治療剤。

[29] [1] ~ [24] 記載の化合物を含有する糖尿病、肥満、高脂血症、AIDS、骨粗鬆症、消化管障害、血管新生、不妊症、炎症性疾患、アレルギー性疾患またはガンの、予防もしくは治療剤。

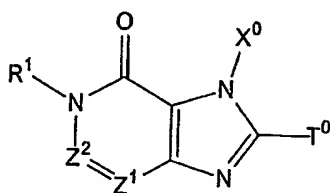
25 [30] [1] ~ [24] 記載の化合物を含有する、免疫調整剤、ホルモン調節剤または抗リウマチ剤。

〔31〕 〔1〕～〔24〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与する、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害が有効な疾患の治療または予防方法。

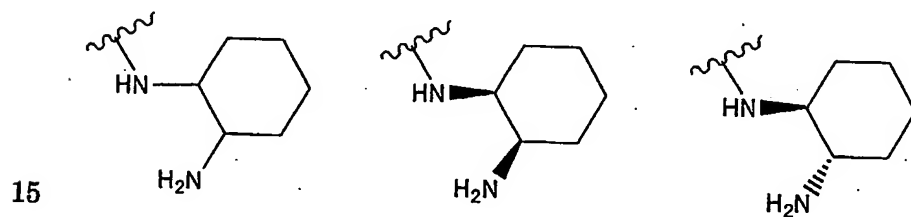
〔32〕 薬剤の製造のための、〔1〕～〔24〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

〔33〕 ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害が有効な疾患の治療剤または予防剤の製造のための、〔1〕～〔24〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

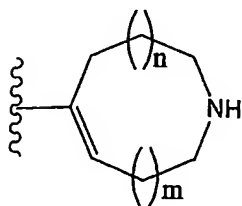
#### 10 〔34〕 一般式



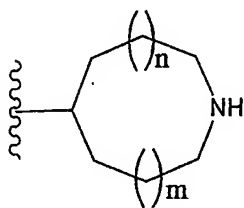
〔式中、 $T^0$ は前記〔1〕中の $T^1$ で表わされる基、置換基を有していてもよいピリジル基、置換基を有していてもよいピリジニウム基、  
式



で表わされる基、置換基を有していてもよい式



(式中、 $n$  および  $m$  はそれぞれ独立して 0 または 1 を意味する。) で表わされる基、または置換基を有していてもよい式



(式中、 $n$  および  $m$  はそれぞれ独立して 0 または 1 を意味する。) で表わされる基

5 を意味する ;

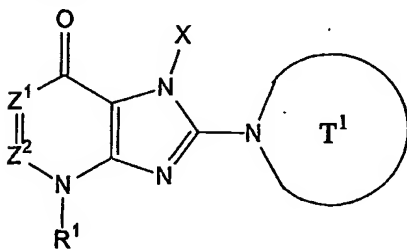
$X^0$  は置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール基、置換基を有し

10 ていてもよい  $C_{6-10}$  アリール  $C_{1-6}$  アルキル基または置換基を有していてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する ;

$R^1$ 、 $Z^1$  および  $Z^2$  は、前記 [1] 中の  $R^1$ 、 $Z^1$  および  $Z^2$  とそれぞれ同意義である。) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[35]

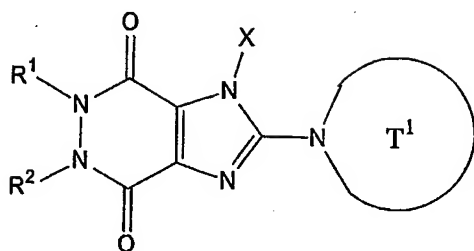
15 一般式



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $T^1$ 、 $Z^1$  および  $Z^2$  は、前記 [1] 中の  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $T^1$ 、 $Z^1$  および  $Z^2$  とそれぞれ同意義である。) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

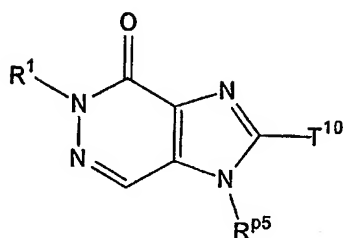
20 [36]

一般式



- 〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $T^1$ 、 $Z^1$ および $Z^2$ は、前記〔1〕中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $T^1$ 、 $Z^1$ および $Z^2$ とそれぞれ同意義である。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

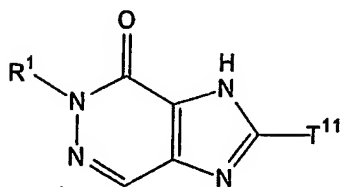
〔37〕一般式



- 〔式中、 $R^1$ は、前記〔1〕中の定義と同意義である；  
 $R^{p5}$ は、 $t$ -ブトキシカルボニルオキシ基、トリチル基または式 $-SO_2NH_2$ を意味する；

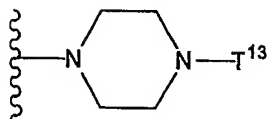
$T^{10}$ は、ハロゲン原子または水素原子を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔38〕一般式



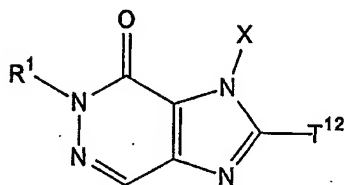
- 〔式中、 $R^1$ は、前記〔1〕中の定義と同意義である；

$T^{11}$ は、ハロゲン原子または式



で表わされる基を意味する。T<sup>13</sup>は、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基またはホルミル基を意味する。)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

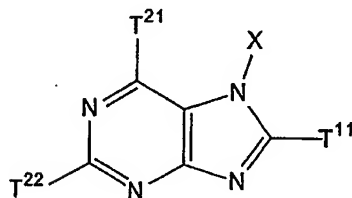
5 [39] 一般式



[式中、R<sup>1</sup>およびXは、前記〔1〕中の定義と同意義である。

T<sup>12</sup>は、ハロゲン原子を意味する。)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

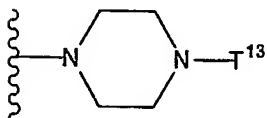
10 [40] 一般式



[式中、Xは、前記〔1〕中の定義と同意義である。ただしXがベンジル基である場合は除く；

T<sup>21</sup>およびT<sup>22</sup>はそれぞれ独立してハロゲン原子を意味する；

15 T<sup>11</sup>は、ハロゲン原子または式

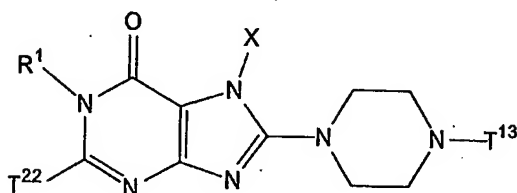


で表わされる基を意味する。T<sup>13</sup>は、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシ



シカルボニル基またはホルミル基を意味する。)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔4 1〕 一般式

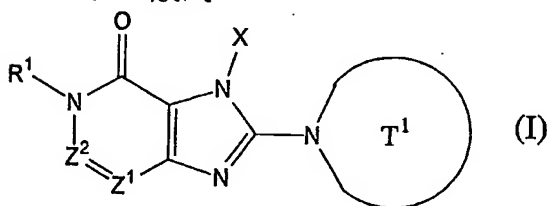


5 〔式中、XおよびR¹は、それぞれ前記〔1〕中の定義と同意義である；

T²²は、ハロゲン原子を意味する；

T¹³は、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基またはホルミル基を意味する。)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔4 2〕 一般式



10

〔式中、T¹は環中2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である6～12員複素環を意味する；

Xは置換基を有していてもよいC₁-₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂-₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂-₆アルキニル基、置換基を

15 有していてもよいC₆-₁₀アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよいC₆-₁₀アリールC₁-₆アルキル基または置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリールC₁-₆アルキル基を意味する；

また、XはT¹中の環を構成する原子と結合を形成しても良い。

20 Z¹およびZ²はそれぞれ独立して、窒素原子または式-CR²=で表わされる基を意味する；

$R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい4～8員ヘテロ環式基または式 $-A^0-A^1-A^2$  (式中、 $A^0$ は、単結合または下記置換基B群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する； $A^1$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^A-$ 、式 $-CO-NR^A-$ 、式 $-NR^A-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^A-$ または式 $-NR^A-SO_2-$ を意味する；

$A^2$ および $R^A$ は、それぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基または4～8員ヘテロ環式基を意味する。ただし、 $A^2$ および $R^A$ はそれぞれ独立して下記置換基B群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。) で表わされる基を意味する。

ただし、① $R^1$ および $R^2$ がともに水素原子である場合、② $R^2$ が水酸基である場合は除く。

#### 15 <置換基B群>

置換基B群は、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基および式 $-CO-R^B-R^{B2}$  (式中、 $R^B$ は単結合、酸素原子、式 $-NR^{B3}-$ を意味し、 $R^{B2}$ および $R^{B3}$ はそれぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基、1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または1-ピペリジル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。) で表される化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の内容について詳細に説明する。

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあ  
5 るが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光  
学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜  
上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でも  
よい。従って、本発明の化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体お  
よびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては限定されず、い  
10 れもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、い  
ずれかの結晶形が単一であっても結晶形混合物であってもよく、そして、本発明  
にかかる化合物には無水物と水和物とが包含される。さらに、本発明にかかる化  
合物が生体内で分解されて生じる、いわゆる代謝物も本発明の特許請求の範囲に  
包含される。

15 以下に、本明細書において記載する用語、記号等の意義を説明し、本発明を詳  
細に説明する。

本明細書における「C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、炭素数1～6個の脂肪族炭化水  
素から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、炭素数1～6個  
の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、メチル基、  
20 エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチルー1-プロピル基、2  
-メチルー2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、1-ペンチル基、2  
-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチルー1-ブチル基、3-メチルー1-  
ブチル基、2-メチルー2-ブチル基、3-メチルー2-ブチル基、2, 2-ジ  
メチルー1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、  
25 2-メチルー1-ペンチル基、3-メチルー1-ペンチル基、4-メチルー1-  
ペンチル基、2-メチルー2-ペンチル基、3-メチルー2-ペンチル基、4-

メチル-2-ペンチル基、2-メチル-3-ペンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2, 3-ジメチル-1-ブチル基、3, 3-ジメチル-1-ブチル基、2, 2-ジメチル-1-ブチル基、2-エチル-1-ブチル基、3, 3-ジメチル-2-ブチル基、2, 3-ジメチル-2-ブチル基等があげられる。

- 5 本明細書における「 $C_{2-6}$ アルケニル基」とは、炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等があげられる。

- 本明細書における「 $C_{2-6}$ アルキニル基」とは、炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等があげられる。
- 10

- 本明細書における「 $C_{3-8}$ シクロアルキル基」とは、炭素数3~8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などがあげられる。
- 15

- 本明細書における「 $C_{1-6}$ アルキレン基」とは前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、メチレン基、1, 2-エチレン基、1, 1-エチレン基、1, 3-プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などがあげられる。
- 20

本明細書における「 $C_{3-8}$ シクロアルキレン基」とは前記定義「 $C_{3-8}$ シクロアルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味する。

- 25 本明細書における「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」とは前記定義の「 $C_{1-6}$ アルキル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシ基、エト

- キシ基、1-プロピルオキシ基、2-プロピルオキシ基、2-メチル-1-プロピルオキシ基、2-メチル-2-プロピルオキシ基、1-ブチルオキシ基、2-ブチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-1-ブチルオキシ基、3-メチル-1-ブチルオキシ基、
- 5 2-メチル-2-ブチルオキシ基、3-メチル-2-ブチルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルオキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、4-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2-エチル-1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルオキシ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルオキシ基等があげられる。
- 10

- 15 本明細書における「 $C_{1-6}$ アルキルチオ基」とは前記定義の「 $C_{1-6}$ アルキル基」が結合したチオ基であることを意味し、具体的には例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基、2-プロピルチオ基、ブチルチオ基、ペンチルチオ基等があげられる。

- 本明細書における「 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基」とは前記定義の「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1-プロピルオキシカルボニル基、2-プロピルオキシカルボニル基等があげられる。
- 20

- 本明細書における「 $C_{2-7}$ アルキルカルボニル基」とは前記定義の「 $C_{1-6}$ アルキル基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体的には例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、1-プロピルカルボニル基、2-プロピルカルボニル基等があげられる。
- 25

本明細書における「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

本明細書中における「C<sub>6-10</sub>アリール基」とは、炭素数6～10の芳香族性の炭化水素環式基をいい、具体的には例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などが挙げられる。

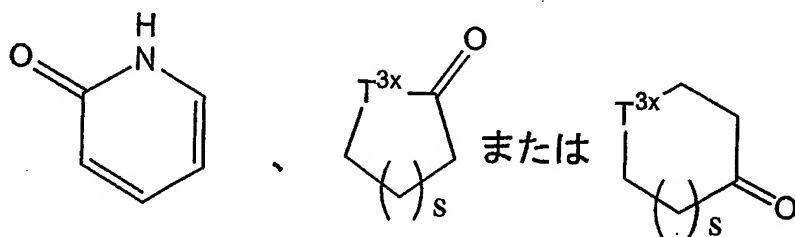
本明細書における「ヘテロ原子」とは、硫黄原子、酸素原子または窒素原子を意味する。

本明細書における「5～10員ヘテロアリール環」とは、環を構成する原子の数が5ないし10であり、環を構成する原子中に1または複数個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環を意味し、具体的には例えば、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、チアジアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、ピラゾール環、フラザン環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、トリアジン環、インドール環、イソインドール環、インダゾール環、クロメン環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、ナフチリジン環、フタラジン環、プリン環、プテリジン環、チエノフラン環、イミダゾチアゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズチアジアゾール環、ベンズイミダゾール環、イミダゾピリジン環、ピロロピリジン環、ピロロピリミジン環、ピリドピリミジン環などがあげられる。当該「5～10員ヘテロアリール環」において好ましくは、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、イミダゾール環、1, 2, 4-トリアゾール環、チアゾール環、チアジアゾール環、ピラゾール環、フラザン環、チアジアゾール環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、イソキノリン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズイミダゾール環をあげることができ、より好ましくはピリジン環をあげることができる。

本明細書における「5～10員ヘテロアリール基」とは、前記「5～10員ヘテロアリール環」から任意の位置の水素原子を1または2個除いて誘導される一価または二価の基を意味する。

本明細書における「4～8員ヘテロ環」とは、

- 5 ①環を構成する原子の数が4ないし8であり、
  - ②環を構成する原子中に1～2個のヘテロ原子を含有し、
  - ③環中に二重結合を1～2個含んでいてもよく、
  - ④環中にカルボニル基を1～3個含んでいてもよい、
  - ⑤単環式である非芳香族性の環を意味する。
- 10 4～8員ヘテロ環として具体的には例えば、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、アゾカン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、チアゾリジン環、ジオキサン環、イミダゾリン環、チアゾリン環、



- 15 (式中、 $s$  は1～3の整数を意味し、 $T^{3x}$  はメチレン基、酸素原子または式—N $T^{4x}$ — (式中、 $T^{4x}$  は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基を意味する。) で表わされる環などをあげることができる。当該「4～8員ヘテロ環」において好ましくは、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、ジヒドロフラン-2-オン環、
- 20 チアゾリジン環を意味する。

本明細書における「4～8員ヘテロ環式基」とは、前記「4～8員ヘテロ環」から任意の位置の水素原子を1または2個除いて誘導される一価または二価の基を意味する。当該「4～8員ヘテロ環式基」において好ましくは、ピペリジン-

1-イル基、ピロリジン-1-イル基またはモルフォリン-4-イル基を意味する。

- 本明細書中において表わされる「 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基」とは前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「 $C_{6-10}$ アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニル-1-プロピル基などがあげられる。

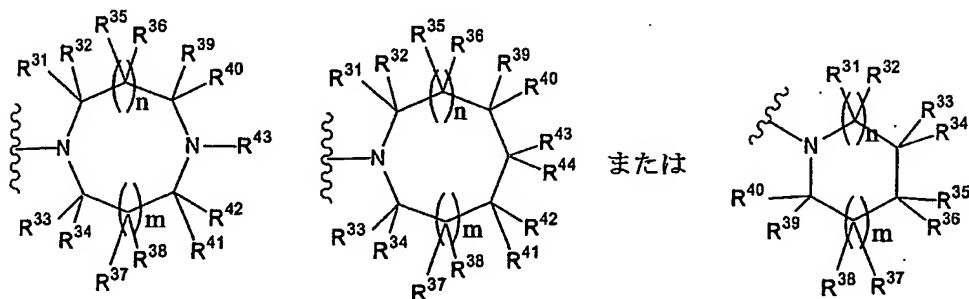
- 本明細書における「5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基」とは前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「5～10員ヘテロアリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、2-ピリジルメチル基、2-チエニルメチル基などがあげられる。

本明細書における「4～8員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基」とは前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「4～8員ヘテロ環式基」で置換した基を意味する。

- 本明細書における「環中1または2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である4～12員ヘテロ環式基」とは、置換基を有していてもよい、

- ①環式基の環を構成する原子の数が4ないし12であり、
- ②環式基の環を構成する原子中に1または2個の窒素原子を含有し、
- ③単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味する。

- 20 具体的には、式



(式中、 $n$ および $m$ はそれぞれ独立して0または1を意味する。 $R^{31} \sim R^{44}$ は、



それぞれ独立して「置換基を有していてもよい」で表わされる基（下記置換基S群）から選ばれる基または水素原子を意味する。 $R^{31} \sim R^{44}$ におけるいずれか2つは一緒になって $C_{1-6}$ アルキレン基を形成してもよい。）で表わされる基を意味する。

- 5 本明細書における「置換基を有していてもよい」とは、置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有してもよいことを意味する。当該置換基とは具体的には例えば、以下の置換基S群から選ばれる基をあげることができる。

<置換基S群>

- 10 (1) ハロゲン原子、  
 (2) 水酸基、  
 (3) メルカプト基、  
 (4) ニトロ基、  
 (5) シアノ基、  
 15 (6) ホルミル基、  
 (7) カルボキシ基、  
 (8) トリフルオロメチル基、  
 (9) トリフルオロメトキシ基、  
 (10) アミノ基  
 20 (11) オキシ基  
 (12) イミノ基および  
 (13) 式 $-T^{1*}-T^{2*}$ （式中、 $T^{1*}$ は単結合、 $C_{1-6}$ アルキレン基、酸素原子、式 $-CO-$ 、式 $-S-$ 、式 $-S(O)-$ 、式 $-S(O)_2-$ 、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^T-$ 、式 $-CO-NR^T-$ 、式 $-NR^T-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^T-$ 、式 $-NR^T-SO_2-$ 、式 $-NH-CO-NR^T-$ または式 $-NH-CS-NR^T-$ で表わされる基を意味する；

$T^{2*}$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、5～10員ヘテロアリール基または4～8員ヘテロ環式基を意味する；

$R^T$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基または $C_{2-6}$ アルキニル基を意味する。

ただし、 $T^{2*}$ および $R^T$ はそれぞれ独立して下記置換基T群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。)で表わされる基からなる群。

<置換基T群>

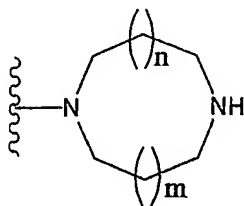
水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基および $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基で表わされる基などからなる群。

当該<置換基S群>として好ましくは、

- 15 (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) シアノ基、
- (4) カルボキシ基、
- (5) トリフルオロメチル基、
- 20 (6) トリフルオロメトキシ基、
- (7) アミノ基
- (8)  $C_{1-6}$ アルキル基、
- (9)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基、
- (10)  $C_{2-6}$ アルケニル基、
- 25 (11)  $C_{2-6}$ アルキニル基、
- (12) フェニル基および

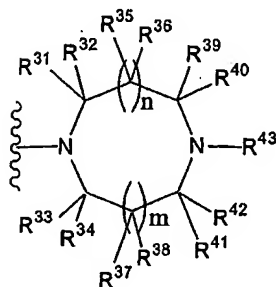
(13)  $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群をあげることができる。

本明細書における「置換基を有していてもよい式



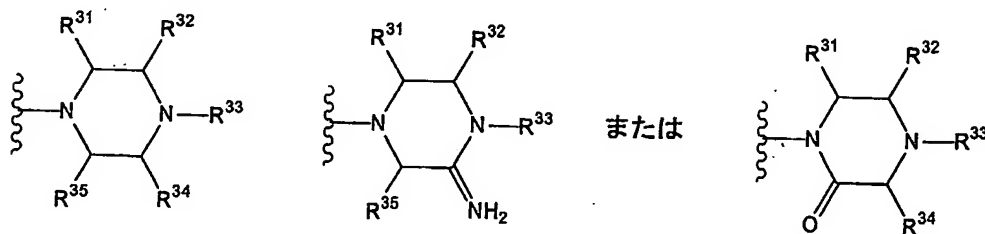
(式中、 $n$ および $m$ はそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基」

5 とは、式



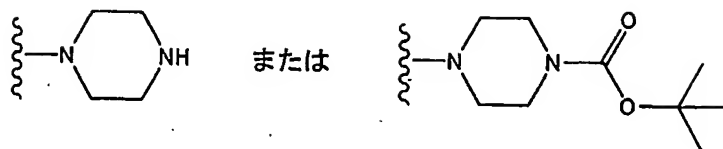
(式中、 $R^{31} \sim R^{44}$ は、それぞれ独立して上記「置換基を有していてもよい」で表わされる基(上記置換基S群)から選ばれる基または水素原子を意味し、 $n$ および $m$ はそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基を意味する。

10 このうち $m=n=0$ である基が好ましい。より好ましくは、式

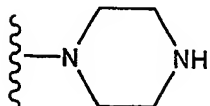


(式中、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{34}$ および $R^{35}$ は、それぞれ独立して「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基(上記置換基S群)または水素原子を意味する。)で表わされる基を意味し(ただし $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{34}$

15 および $R^{35}$ のうち少なくとも3個は水素原子である。)、さらに好ましくは、式

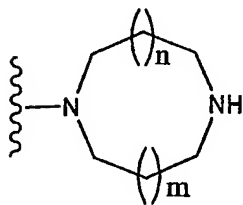


で表わされる基を意味し、特に好ましくは式

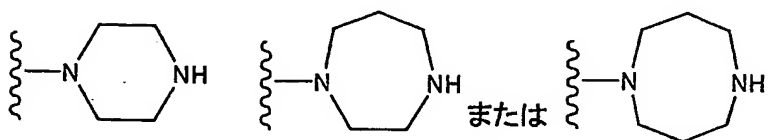


で表される基を意味する。

5 本明細書における「式



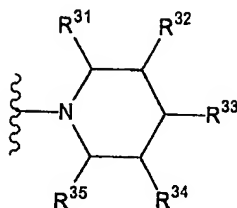
(式中、n および m はそれぞれ独立して 0 または 1 を意味する。) で表わされる基」とは、下記式



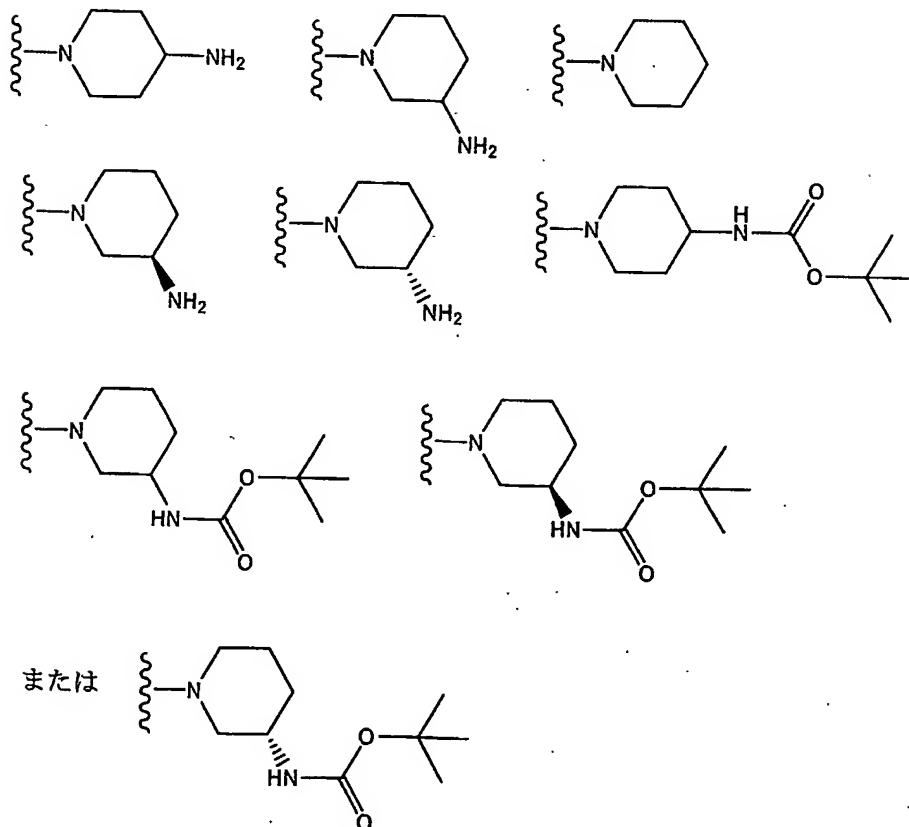
10 を意味する。

本明細書における「置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基(上記置換基 S 群)を 1 または複数個有していてもよい「ピペリジン-1-イル基」を意味する。当該「置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」

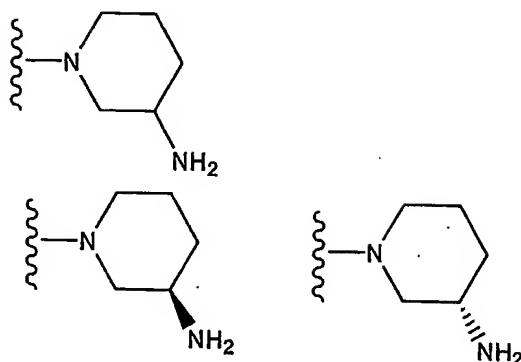
15 において好ましくは、式



- (式中、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{34}$ および $R^{35}$ は、それぞれ独立して「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基（上記置換基S群）または水素原子を意味する。) で表わされる基を意味し (ただし $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{34}$ および $R^{35}$ のうち少なくとも3個は水素原子である。)、好ましくは、式
- 5



で表わされる基を意味し、さらに好ましくは、式



で表される基を意味する。

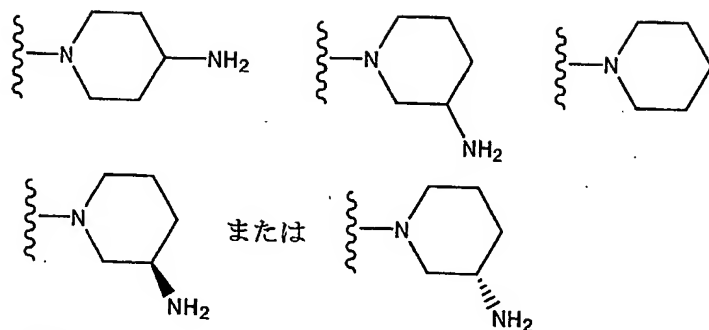
- 本明細書における「置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を1または複数個有していてもよい「アゼチジン-1-イル基」を意味する。

本明細書における「置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を1または複数個有していてもよい「ピロリジン-1-イル基」を意味する。

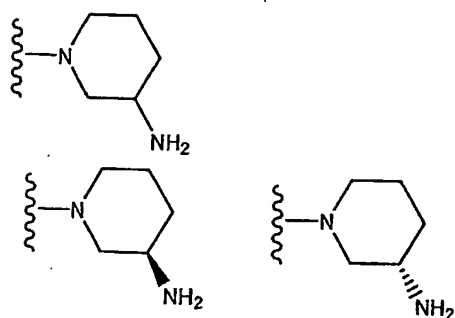
- 本明細書における「置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を1または複数個有していてもよい「ピペリジン-1-イル基」を意味する。

本明細書における「置換基を有していてもよいアゼパン-1-イル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を1または複数個有していてもよい「アゼパン-1-イル基」を意味する。

- 15 本明細書における「アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を1個有していてもよい「ピペリジン-1-イル基」を意味する。当該「アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」とは、具体的には例えば、



で表わされる基を意味し、好ましくは、



で表される基を意味する。

- 5 本明細書における「アミノ基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を1個有していてもよい「アゼチジン-1-イル基」を意味する。

本明細書における「アミノ基を有していてもよいピロリジン-1-イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を1個有していてもよい「ピロリジン-1-イル

- 10 基」を意味する。

本明細書における「アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を1個有していてもよい「ピペリジン-1-イル基」を意味する。

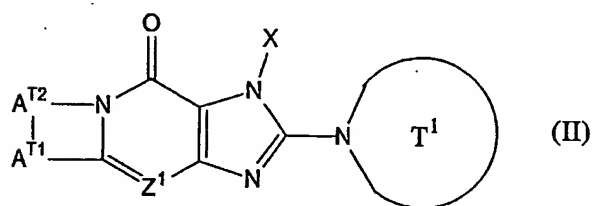
- 本明細書における「アミノ基を有していてもよいアゼパン-1-イル基」とは、  
15 置換可能な部位にアミノ基を1個有していてもよい「アゼパン-1-イル基」を意味する。

本明細書中、上記置換基B群における「置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基

- から選ばれる基を1または複数個有していてもよい「C<sub>1-6</sub>アルキル基」を意味する。当該「置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基」として好ましくは、シアノ基、カルボキシ基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、式-NR<sup>3T</sup>COR<sup>4T</sup>、式-CONR<sup>3T</sup>R<sup>4T</sup>（式中、R<sup>3T</sup>およびR<sup>4T</sup>は、それぞれ独立して水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。）およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基からなる群から選ばれる1から2個の置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。

- 前記一般式（I）で表される化合物において、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、式-A<sup>0</sup>-A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>（式中、A<sup>0</sup>、A<sup>1</sup>およびA<sup>2</sup>は、それぞれ前記定義と同意義である。）で表わされる基を意味するが、A<sup>0</sup>およびA<sup>1</sup>がともに単結合である場合は「-A<sup>0</sup>-A<sup>1</sup>-」で1つの結合を意味する。

前記式（I）において、「Z<sup>2</sup>が式-CR<sup>2</sup>=である場合、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって5～7員環を形成しても良い」とは、前記一般式（I）で表わされる化合物において、式



- （式中、Z<sup>1</sup>、XおよびT<sup>1</sup>は前記定義と同意義である；A<sup>T1</sup>は、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、置換基を有していてもよいメチレン基、または置換基を有していてもよい窒素原子を意味する；A<sup>T2</sup>は、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキレン基を意味する。）で表わされる化合物（II）を含むことを意味する。該式（II）において、A<sup>T1</sup>は、酸素原子が好ましい。また、A<sup>T2</sup>は、好ましくはC<sub>2-4</sub>アルキレン基を意味する。

本明細書中における「シアノベンジル基」とは、シアノ基を1個有するベンジル基を意味し、具体的には例えば、2-シアノベンジル基、3-シアノベンジル基、または4-シアノベンジル基を意味する。



本明細書中における「フルオロシアノベンジル基」とは、フッ素原子を1個およびシアノ基を1個有するベンジル基を意味し、具体的には例えば、2-シアノ-4-フルオロベンジル基、2-シアノ-6-フルオロベンジル基を意味する。

本明細書中における「カルバモイルフェノキシ基」とは、式-CONH<sub>2</sub>を1  
5 個有するフェノキシ基を意味し、具体的には例えば、2-カルバモイルフェノキシ基、3-カルバモイルフェノキシ基または4-カルバモイルフェノキシ基を意味する。

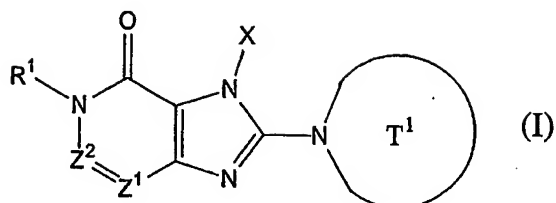
本明細書における「塩」とは、本発明に係る化合物と塩を形成し、かつ薬理的に許容されるものであれば特に限定されず、例えば、無機酸塩、有機酸塩、無  
10 機塩基塩、有機塩基塩、酸性または塩基性アミノ酸塩などがあげられる。

無機酸塩の好ましい例としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などがあげられ、有機酸塩の好ましい例としては、例えば酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩など  
15 があげられる。

無機塩基塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられ、有機塩基塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩などがあげられる。  
20

酸性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などが挙げられ、塩基性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩などがあげられる。

本発明は下記一般式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水  
25 和物である。



〔式中、 $T^1$ は環中1または2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である4～12員ヘテロ環式基を意味する；

Xは置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する；

10  $Z^1$ および $Z^2$ はそれぞれ独立して、窒素原子または式 $-CR^2=$ で表わされる基を意味する；

$R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立して、式 $-A^0-A^1-A^2$ （式中、 $A^0$ は、単結合または下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する；

15  $A^1$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^A-$ 、式 $-CO-NR^A-$ 、式 $-NR^A-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^A-$ または式 $-NR^A-SO_2-$ を意味する；

$A^2$ および $R^A$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{2-7}$ アルキルカルボニル基を意味する。

ただし、 $A^2$ および $R^A$ はそれぞれ独立して下記置換基B群からなる群から選ば

れる1～3個の基を有していてもよい。) で表わされる基を意味する。 $Z^2$ が式 $-CR^2=$ である場合、 $R^1$ および $R^2$ が一緒になって5～7員環を形成しても良い。

- ただし、① $R^1$ が水素原子であり $Z^1$ が窒素原子であり、かつ $Z^2$ が $-CH=$ である場合、② $Z^1$ が窒素原子であり、かつ $Z^2$ が $-C(OH)=$ である場合を除く。

#### <置換基B群>

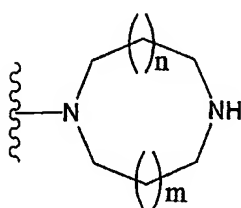
- 置換基B群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、式 $-SO_2-NR^{B1}-R^{B2}$ 、式 $-NR^{B1}-CO-R^{B2}$ 、式 $-NR^{B1}-R^{B2}$  (式中、 $R^{B1}$ および $R^{B2}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基、式 $-CO-R^{B3}$  (式中、 $R^{B3}$ は4～8員ヘテロ環式基を意味する。) で表わされる基、式 $-CO-R^{B4}-R^{B5}$ および式 $-CH_2-CO-R^{B4}-R^{B5}$  (式中、 $R^{B4}$ は単結合、酸素原子または式 $-NR^{B6}-$ を意味し、 $R^{B5}$ および $R^{B6}$ はそれぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基または5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。] で表される化合物もしくははその塩またはそれらの水和物。

このような一般式(I) で表される化合物のうち、好ましい化合物としては、たとえば、下記の化合物が挙げられる。

- (1)  $Z^1$ および $Z^2$ のいずれか一方のみが窒素原子である化合物。
- (2)  $Z^1$ が窒素原子であり、 $Z^2$ が式 $-CR^2=$  (式中、 $R^2$ は前記 $R^2$ と同意義である。) で表わされる基である化合物。

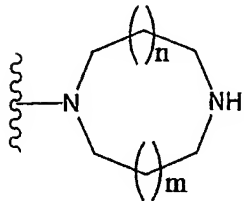
(3)  $Z^2$ が窒素原子であり、 $Z^1$ が式 $-CR^2=$ （式中、 $R^2$ は前記 $R^2$ と同意義である。）で表わされる基である化合物。

(4)  $T^1$ が置換基を有していてもよい式



- 5 (式中、 $n$ および $m$ はそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基、置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基または置換基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である化合物。

(5)  $T^1$ が式



10

(式中、 $n$ および $m$ はそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基、アミノ基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、アミノ基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基またはアミノ基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である化合物。

- 15 (6)  $T^1$ がピペラジン-1-イル基または3-アミノピペリジン-1-イル基である化合物。

(7)  $T^1$ がピペラジン-1-イル基である化合物。

(8)  $X$ が式 $-X^1-X^2$ （式中、 $X^1$ は単結合または置換基を有していてもよいメチレン基を意味する； $X^2$ は置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置

20 換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基または置換基を有していてもよいフ

エニル基を意味する。) で表わされる基である化合物。

(9) Xが式 $-X^{11}-X^{12}$  (式中、 $X^{11}$ は単結合またはメチレン基を意味する； $X^{12}$ は $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。) で表わされる基である化合物。

5 (10) 前記式 $-X^{11}-X^{12}$ で表されるXにおいて、置換基を有していてもよいフェニル基が、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ビニル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、シアノ基、ホルミル基および $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる基を2位に有していてもよいフェニル基である化合物。

10 (11) Xが3-メチルー2-ブテン-1-イル基、2-ブチン-1-イル基、ベンジル基または2-クロロフェニル基である化合物。

(12) Xが2-ブチン-1-イル基である化合物。

(13)  $R^1$ が水素原子または式 $-A^{10}-A^{11}-A^{12}$ で表わされる基である化合物。該式中、 $A^{10}$ は、下記置換基C群から選ばれる1~3個の基を有していても

15 よい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する；

$A^{11}$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を意味する；

$A^{12}$ は、水素原子、下記置換基C群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、下記置換基C群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基、下記置換基C群から選ばれる1~3個の基

20 を有していてもよい5~10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または下記置換基C群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

<置換基C群>

置換基C群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル  
25 基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式 $-NR^{C1}-R^{C2}$  (式中、 $R^{C1}$ および $R^{C2}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-}$

。アルキル基を意味する。) で表わされる基、式 $-\text{CO}-\text{R}^{\text{C}3}-\text{R}^{\text{C}4}$ および式 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^{\text{C}3}-\text{R}^{\text{C}4}$  (式中、 $\text{R}^{\text{C}3}$ は単結合、酸素原子または式 $-\text{NR}^{\text{C}5}-$ を意味し、 $\text{R}^{\text{C}4}$ および $\text{R}^{\text{C}5}$ はそれぞれ独立して水素原子または $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。

- 5 (14)  $\text{R}^1$ が、水素原子、下記置換基C群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、下記置換基C群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール $\text{C}_{1-6}$ アルキル基または下記置換基C群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい $\text{C}_{6-10}$ アリール $\text{C}_{1-6}$ アルキル基である化合物。

#### 10 <置換基C群>

置換基C群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式 $-\text{NR}^{\text{C}1}-\text{R}^{\text{C}2}$  (式中、 $\text{R}^{\text{C}1}$ および $\text{R}^{\text{C}2}$ はそれぞれ独立して水素原子または $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基、式 $-\text{CO}-\text{R}^{\text{C}3}-\text{R}^{\text{C}4}$ および式 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^{\text{C}3}-\text{R}^{\text{C}4}$  (式中、 $\text{R}^{\text{C}3}$ は単結合、酸素原子または式 $-\text{NR}^{\text{C}5}-$ を意味し、 $\text{R}^{\text{C}4}$ および $\text{R}^{\text{C}5}$ はそれぞれ独立して水素原子または $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。

- 15  $\text{H}_2-\text{CO}-\text{R}^{\text{C}3}-\text{R}^{\text{C}4}$  (式中、 $\text{R}^{\text{C}3}$ は単結合、酸素原子または式 $-\text{NR}^{\text{C}5}-$ を意味し、 $\text{R}^{\text{C}4}$ および $\text{R}^{\text{C}5}$ はそれぞれ独立して水素原子または $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。

- (15)  $\text{R}^1$ を表す式 $-\text{A}^{10}-\text{A}^{11}-\text{A}^{12}$ で表される基において、前記置換基C群が、シアノ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{2-7}$ アルコキシカルボニル基およびハロゲン原子からなる群である化合物。

(16)  $\text{R}^1$ が、メチル基、シアノベンジル基、フルオロシアノベンジル基、フェネチル基、2-メトキシエチル基または4-メトキシカルボニル-ピリジン-2-イル基である化合物。

(17)  $\text{R}^1$ が、メチル基または2-シアノベンジル基である化合物。

- 25 (18)  $\text{R}^2$ が、水素原子、シアノ基、または式 $-\text{A}^{21}-\text{A}^{22}$ で表わされる基である化合物。

該式中、 $A^{21}$ が、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^{A2}-$ 、式 $-CO-NR^{A2}-$ または式 $-NR^{A2}-CO-$ を意味する； $A^{22}$ および $R^{A2}$ は、それぞれ独立して水素原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、  
 5  $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。ただし、 $A^{22}$ および $R^{A2}$ はそれぞれ独立して下記置換基D群から選ばれる1～3個の基を有しているもよい。

#### 10 <置換基D群>

置換基D群は、水酸基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式 $-NR^{D1}-R^{D2}$ （式中、 $R^{D1}$ および $R^{D2}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で表わされる基、式 $-CO-R^{D3}$ （式中、 $R^{D3}$ は4～  
 15 8員ヘテロ環式基を意味する。）で表わされる基および式 $-CO-R^{D4}-R^{D5}$ （式中、 $R^{D4}$ は単結合、酸素原子または式 $-NR^{D6}-$ を意味し、 $R^{D5}$ および $R^{D6}$ はそれぞれ独立して水素原子、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で表わされる基からなる群を意味する。

（19） $R^2$ が、水素原子、シアノ基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、式 $-CONR^{D7}R^{D8}$ （式中、 $R^{D7}$ および $R^{D8}$ はそれぞれ独立して、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で表わされる基または式 $-A^{23}-A^{24}$ （式中、 $A^{23}$ が、酸素原子、硫黄原子または式 $-NR^{A3}-$ を意味する； $A^{24}$ および $R^{A3}$ は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有しているもよい $C_{1-6}$ アルキル基、下記置換基D1群から  
 25 選ばれる1個の基を有しているもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有しているもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、下記置換基D

1 群から選ばれる 1 個の基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有していてもよいフェニル基または下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基を意味する。) で表わされる基である化合物。

#### 5 <置換基 D 1 群>

置換基 D 1 群は、カルボキシ基、 $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキル基、式  $-CONR^{D7}R^{D8}$  (式中、 $R^{D7}$  および  $R^{D8}$  はそれぞれ独立して、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表わされる基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキル基および  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群を意味する。

10

(20)  $R^2$  が、水素原子、シアノ基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基または式  $-A^{25}-A^{26}$  (式中、 $A^{25}$  が、酸素原子、硫黄原子または式  $-NR^{A4}-$  を意味する； $A^{26}$  および  $R^{A4}$  は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有している  $C_{1-6}$  アルキル基、下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有している  $C_{3-8}$  シクロアルキル基または下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有しているフェニル基) で表わされる基である化合物。

15

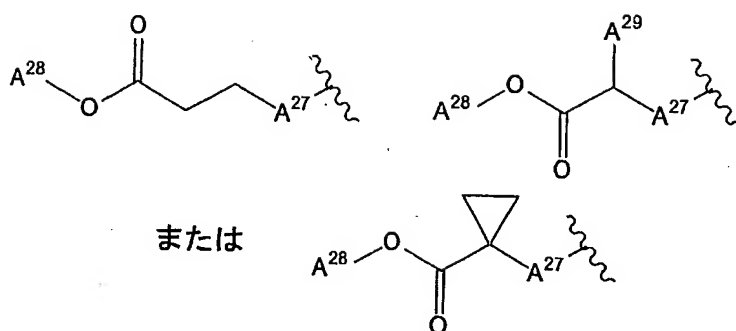
#### <置換基 D 1 群>

置換基 D 1 群は、カルボキシ基、 $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキル基、式  $-CONR^{D7}R^{D8}$  (式中、 $R^{D7}$  および  $R^{D8}$  はそれぞれ独立して、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表わされる基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキル基および  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群を意味する。

20

(21)  $R^2$  が、水素原子、シアノ基、メトキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、式





(式中、 $A^{27}$ は酸素原子、硫黄原子または $-NH-$ を意味する；  
 $A^{28}$ および $A^{29}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基である化合物。

- 5 (22)  $R^2$ が水素原子、シアノ基または2-カルバモイルフェニルオキシ基である化合物。

このうち、 $Z^1$ および $Z^2$ に関しては、(1)～(3)の順で、(3)がより好ましい。 $T^1$ に関しては、(4)～(7)の順で、(7)がより好ましい。 $X$ に関しては、(8)～(12)の順で、(12)がより好ましい。 $R^1$ に関しては(13)～  
 10 (17)の順で、(17)がより好ましい。 $R^2$ に関しては(18)～(22)の順で、(22)がより好ましい。

さらに、前記一般式(I)で表される化合物において、(1)～(3)、(4)～(7)、(8)～(12)、(13)～(17)、(18)～(22)からなる群から  
 15 2～5の態様を選択し、それらを任意に組み合わせた化合物を挙げることができる。

より具体的な組み合わせとして、好ましくは、たとえば下記の組み合わせの化合物を挙げることができる。

- (i) 前記一般式(I)で表される化合物において、 $Z^1$ および $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ が、それぞれ、前記(1)、(4)、(8)、(13)、(18)である化合物。  
 20 (ii) 前記一般式(I)で表される化合物において、 $Z^1$ および $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ が、それぞれ、前記(2)、(6)、(11)、(16)、(19)である化合物。

(iii) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (2)、(6)、(11)、(16)、(20) である化合物。

(iv) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (2)、(6)、(11)、(16)、(21) である化合物。

(v) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (2)、(6)、(11)、(16)、(22) である化合物。

(vi) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (2)、(6)、(12)、(17)、(19) である化合物。

10 (vii) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (2)、(6)、(12)、(17)、(20) である化合物。

(viii) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (2)、(6)、(12)、(17)、(21) である化合物。

15 (ix) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (2)、(6)、(12)、(17)、(22) である化合物。

(x) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (3)、(6)、(11)、(16)、(19) である化合物。

20 (xi) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (3)、(6)、(11)、(16)、(20) である化合物。

(xii) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (3)、(6)、(11)、(16)、(21) である化合物。

25 (xiii) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、

$R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (3)、(6)、(11)、(16)、(22) である化合物。

(xiv) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (3)、(6)、(12)、(17)、(19) である化合物。  
5 物。

(xv) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (3)、(6)、(12)、(17)、(20) である化合物。

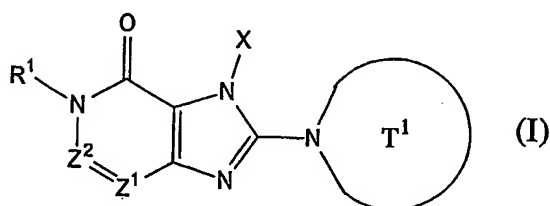
(xvi) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (3)、(6)、(12)、(17)、(21) である化合物。  
10 物。

(xvii) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (3)、(6)、(12)、(17)、(22) である化合物。

これらのうち、(ii) ~ (ix) については、(ii) ~ (ix) の順でより好ましい。

15 また、(x) ~ (xvii) については、(x) ~ (xvii) の順でより好ましい。

以下、一般式 (I) で表される具体的な化合物について、下記表に挙げることができるが、本発明は、以下に列記された化合物に限定されるものではない。



表中の略号は下記を意味する。

20 P1 : ピペラジン-1-イル基、P2 : 3-アミノピペリジン-1-イル基、  
2Btyl : 2-ブチン-1-イル基、3Me2Bten : 3-メチル-2-ブテン-1-  
イル基、Me : メチル基、Et : エチル基、2-CNBen : 2-シアノベンジル基、  
6F2CNBen : 6-フルオロ-2-シアノベンジル基、Phenethyl : 2-フェニル

エチル基、2Ph2O<sub>x</sub>Et : 2-フェニル-2-オキソエチル基、-CR<sub>2</sub>= : -CR<sub>2</sub><sup>2</sup>  
=

		Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	T <sup>1</sup>	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
	1	N	-CR <sub>2</sub> =	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-H
5	2	N	-CR <sub>2</sub> =	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-CN
	3	N	-CR <sub>2</sub> =	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-OMe
	4	N	-CR <sub>2</sub> =	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-O-1-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	5	N	-CR <sub>2</sub> =	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	6	N	-CR <sub>2</sub> =	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-O-1-cC <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
10	7	N	-CR <sub>2</sub> =	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-S-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me
	8	N	-CR <sub>2</sub> =	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	9	N	-CR <sub>2</sub> =	P1	2Btyn	2-CNBen	-H
	10	N	-CR <sub>2</sub> =	P1	2Btyn	2-CNBen	-CN
	11	N	-CR <sub>2</sub> =	P1	2Btyn	2-CNBen	-OMe
15	12	N	-CR <sub>2</sub> =	P1	2Btyn	2-CNBen	-O-1-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	13	N	-CR <sub>2</sub> =	P1	2Btyn	2-CNBen	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	14	N	-CR <sub>2</sub> =	P1	2Btyn	2-CNBen	-O-1-cC <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	15	N	-CR <sub>2</sub> =	P1	2Btyn	2-CNBen	-S-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me
	16	N	-CR <sub>2</sub> =	P1	2Btyn	2-CNBen	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
20	17	N	-CR <sub>2</sub> =	P1	2Btyn	6F2CNBen	-H
	18	N	-CR <sub>2</sub> =	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CN
	19	N	-CR <sub>2</sub> =	P1	2Btyn	6F2CNBen	-OMe
	20	N	-CR <sub>2</sub> =	P1	2Btyn	6F2CNBen	-O-1-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	21	N	-CR <sub>2</sub> =	P1	2Btyn	6F2CNBen	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
25	22	N	-CR <sub>2</sub> =	P1	2Btyn	6F2CNBen	-O-1-cC <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	23	N	-CR <sub>2</sub> =	P1	2Btyn	6F2CNBen	-S-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me

	24	N	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	25	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-H
	26	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-CN
	27	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-OMe
5	28	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-O-1-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	29	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	30	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-O-1-cC <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	31	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-S-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me
	32	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
10	33	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
	34	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
	35	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-OMe
	36	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-1-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	37	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
15	38	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-1-cC <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	39	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-S-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me
	40	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	41	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-H
	42	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-CN
20	43	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-OMe
	44	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-O-1-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	45	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	46	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-O-1-cC <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	47	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-S-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me
25	48	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	49	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-H

	50	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-CN
	51	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-OMe
	52	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-O-1-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	53	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
5	54	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-O-1-cC <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	55	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-S-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me
	56	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	57	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-H
	58	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CN
10	59	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-OMe
	60	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-O-1-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	61	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	62	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-O-1-cC <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	63	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-S-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me
15	64	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	65	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-H
	66	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-CN
	67	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-OMe
	68	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-O-1-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
20	69	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	70	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-O-1-cC <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	71	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-S-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me
	72	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	73	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
25	74	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
	75	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-OMe

	76	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-1-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	77	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	78	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-1-cC <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	79	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-S-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me
5	80	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	カルバ <sup>*</sup> モイルフェニルオキシ基
	81	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-H
	82	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-CN
	83	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-OMe
	84	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-CONH <sub>2</sub>
10	85	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	86	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	カルバ <sup>*</sup> モイルフェニルオキシ基
	87	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-H
	88	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-CN
	89	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-OMe
15	90	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-CONH <sub>2</sub>
	91	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	92	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	カルバ <sup>*</sup> モイルフェニルオキシ基
	93	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-H
	94	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CN
20	95	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-OMe
	96	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CONH <sub>2</sub>
	97	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	98	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	カルバ <sup>*</sup> モイルフェニルオキシ基
	99	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	-H
25	100	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	-CN
	101	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	-OMe

	102	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	-CONH <sub>2</sub>
	103	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	104	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	カルハ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	105	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2O <sub>x</sub> Et	-H
5	106	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2O <sub>x</sub> Et	-CN
	107	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2O <sub>x</sub> Et	-OMe
	108	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2O <sub>x</sub> Et	-CONH <sub>2</sub>
	109	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2O <sub>x</sub> Et	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	110	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2O <sub>x</sub> Et	カルハ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
10	111	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-H
	112	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-CN
	113	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-OMe
	114	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-CONH <sub>2</sub>
	115	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
15	116	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	カルハ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	117	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-H
	118	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-CN
	119	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-OMe
	120	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-CONH <sub>2</sub>
20	121	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	122	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	カルハ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	123	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-H
	124	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CN
	125	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-OMe
25	126	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CONH <sub>2</sub>
	127	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et



	128	-CR2= N	P2	2Btyn	6F2CNBen	カルバ <sup>*</sup> モイルフェニルオキシ基
	129	-CR2= N	P2	2Btyn	Phenethyl	-H
	130	-CR2= N	P2	2Btyn	Phenethyl	-CN
	131	-CR2= N	P2	2Btyn	Phenethyl	-OMe
5	132	-CR2= N	P2	2Btyn	Phenethyl	-CONH <sub>2</sub>
	133	-CR2= N	P2	2Btyn	Phenethyl	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	134	-CR2= N	P2	2Btyn	Phenethyl	カルバ <sup>*</sup> モイルフェニルオキシ基
	135	-CR2= N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
	136	-CR2= N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
10	137	-CR2= N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-OMe
	138	-CR2= N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-CONH <sub>2</sub>
	139	-CR2= N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	140	-CR2= N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	カルバ <sup>*</sup> モイルフェニルオキシ基
	141	-CR2= N	P2	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-H
15	142	-CR2= N	P2	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-CN
	143	-CR2= N	P2	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-OMe
	144	-CR2= N	P2	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-CONH <sub>2</sub>
	145	-CR2= N	P2	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	146	-CR2= N	P2	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	カルバ <sup>*</sup> モイルフェニルオキシ基
20	147	-CR2= N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-H
	148	-CR2= N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-CN
	149	-CR2= N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-OMe
	150	-CR2= N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-CONH <sub>2</sub>
	151	-CR2= N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
25	152	-CR2= N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	カルバ <sup>*</sup> モイルフェニルオキシ基
	153	-CR2= N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-H

	154	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-CN
	155	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-OMe
	156	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-CONH <sub>2</sub>
	157	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
5	158	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	159	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-H
	160	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-CN
	161	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-OMe
	162	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-CONH <sub>2</sub>
10	163	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	164	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	165	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-H
	166	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CN
	167	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-OMe
15	168	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CONH <sub>2</sub>
	169	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	170	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	171	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-H
	172	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-CN
20	173	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> Me
	174	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-H
	175	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-CN
	176	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-CO <sub>2</sub> Me
	177	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-H
25	178	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CN
	179	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CO <sub>2</sub> Me

	180	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-H
	181	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-CN
	182	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-CO <sub>2</sub> Me
	183	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
5	184	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
	185	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-CO <sub>2</sub> Me
	186	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-H
	187	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-CN
	188	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> Me
10	189	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2-CNBen	-H
	190	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2-CNBen	-CN
	191	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2-CNBen	-CO <sub>2</sub> Me
	192	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	6F2CNBen	-H
	193	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	6F2CNBen	-CN
15	194	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	6F2CNBen	-CO <sub>2</sub> Me
	195	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	Phenethyl	-H
	196	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	Phenethyl	-CN
	197	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	Phenethyl	-CO <sub>2</sub> Me
	198	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-H
20	199	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CN
	200	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CO <sub>2</sub> Me
	201	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-H
	202	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-CN
	203	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> Me
25	204	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-H
	205	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-CN

	206	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-CO <sub>2</sub> Me
	207	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-H
	208	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CN
	209	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CO <sub>2</sub> Me
5	210	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-H
	211	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-CN
	212	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-CO <sub>2</sub> Me
	213	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2O <sub>x</sub> Et	-H
	214	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2O <sub>x</sub> Et	-CN
10	215	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2O <sub>x</sub> Et	-CO <sub>2</sub> Me
	216	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-H
	217	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-CN
	218	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> Me
	219	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-H
15	220	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-CN
	221	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-CO <sub>2</sub> Me
	222	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-H
	223	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-CN
	224	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-CO <sub>2</sub> Me
20	225	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-H
	226	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-CN
	227	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-CO <sub>2</sub> Me
	228	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2Ph2O <sub>x</sub> Et	-H
	229	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2Ph2O <sub>x</sub> Et	-CN
25	230	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2Ph2O <sub>x</sub> Et	-CO <sub>2</sub> Me

これらの例示化合物のうち、好ましくは、上記例示化合物番号 1、2、4、6、

7、8、10、13、16、41、42、44、50、53、81、85、86、  
87、111、141、183の化合物が挙げられ、さらに好ましくは例示化合物番号2、4、8、10、81、87、111の化合物が挙げられる。

## [一般合成方法]

本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物の代表的な製造法について以下に示す。

以下、製造方法における各記号の意味について説明する。 $R^{31} \sim R^{42}$ 、 $n$ 、 $m$ 、

- 5  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$ 、 $A^0$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $R^A$ および $T^1$ は、前記定義と同意義を意味する。

$U^1$ および $U^3$ はそれぞれ独立して塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、 $p$ -トルエンスルフォニルオキシ基等の脱離基を意味する。

$R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ および $R^{P3}$ は、それぞれ独立してピバリルオキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基などの $-NH$ の保護基を示す。

- 10  $R^{P4}$ は  $t$ -ブチルジメチルシリル基、 $t$ -ブチルジフェニルシリル基等の水酸基の保護基を示す。

$R^{P5}$ は $N$ 、 $N$ -ジメチルスルファモイル、トリチル、ベンジル、 $t$ -ブトキシカルボニル等の $NH$ 保護基を示す。

- $U^2$ および $U^4$ は、それぞれ独立して塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、 $p$ -トルエンスルフォニルオキシ基、式 $-B(OH)_2$ 、  
15 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル基、式 $-Sn(R^2)_3$ (式中、 $R^2$ は $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基を意味する。

- $R^{*2}$ は、式 $-O-A^2$ で表わされる基、式 $-S-A^2$ で表わされる基、式 $-N(R^A)A^2$ で表わされる基、置換基を有していても良い4~8ヘテロ環式基(例えば  
20 1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または1-ペリジニル基など)などを意味する。

- $R^{*3}$ は、シアノ基、置換基を有していても良い $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していても良い $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していても良い $C_{2-6}$ アル  
25 ケニル基、置換基を有していても良い $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していても良い $C_{6-10}$ アリール基などの式 $-A^0-A^1-A^2$ で表わされる基を意味する。

$A^{2COOR}$ はエステル基を含有する、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

- 5  $A^{2COOH}$ はカルボン酸を含有する、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

- 10  $A^{2NO_2}$ はニトロ基を含有する、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

- 15  $A^{2NH_2}$ はアミノ基を含有する、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

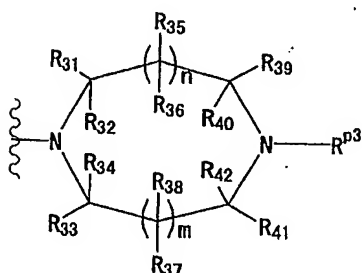
- 20  $A^{2CN}$ はニトリル基を含有する、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

$A^{CONH_2}$ はカルボン酸アミド基を含有する、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

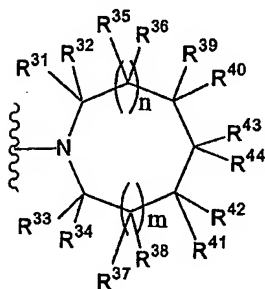
- 25 Mは、 $-MgCl$ 、 $-MgBr$ 、 $-Sn(R^z)_3$  (式中、 $R^z$ は前記定義と同意義を意味する。)などを意味する。

「室温」とは、20～30℃程度の温度を意味する。

$T^{1a}$ は $T^1$ で表わされる基と同意義、または式

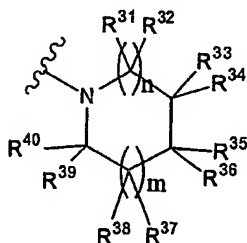


で表わされる基、式



5

(式中 $R^{31} \sim R^{44}$ は前記定義と同意義を意味するが、 $R^{31} \sim R^{44}$ のうちいずれか1つは式 $-\text{NH}-R^{p3}$ を意味する。) で表わされる基または式



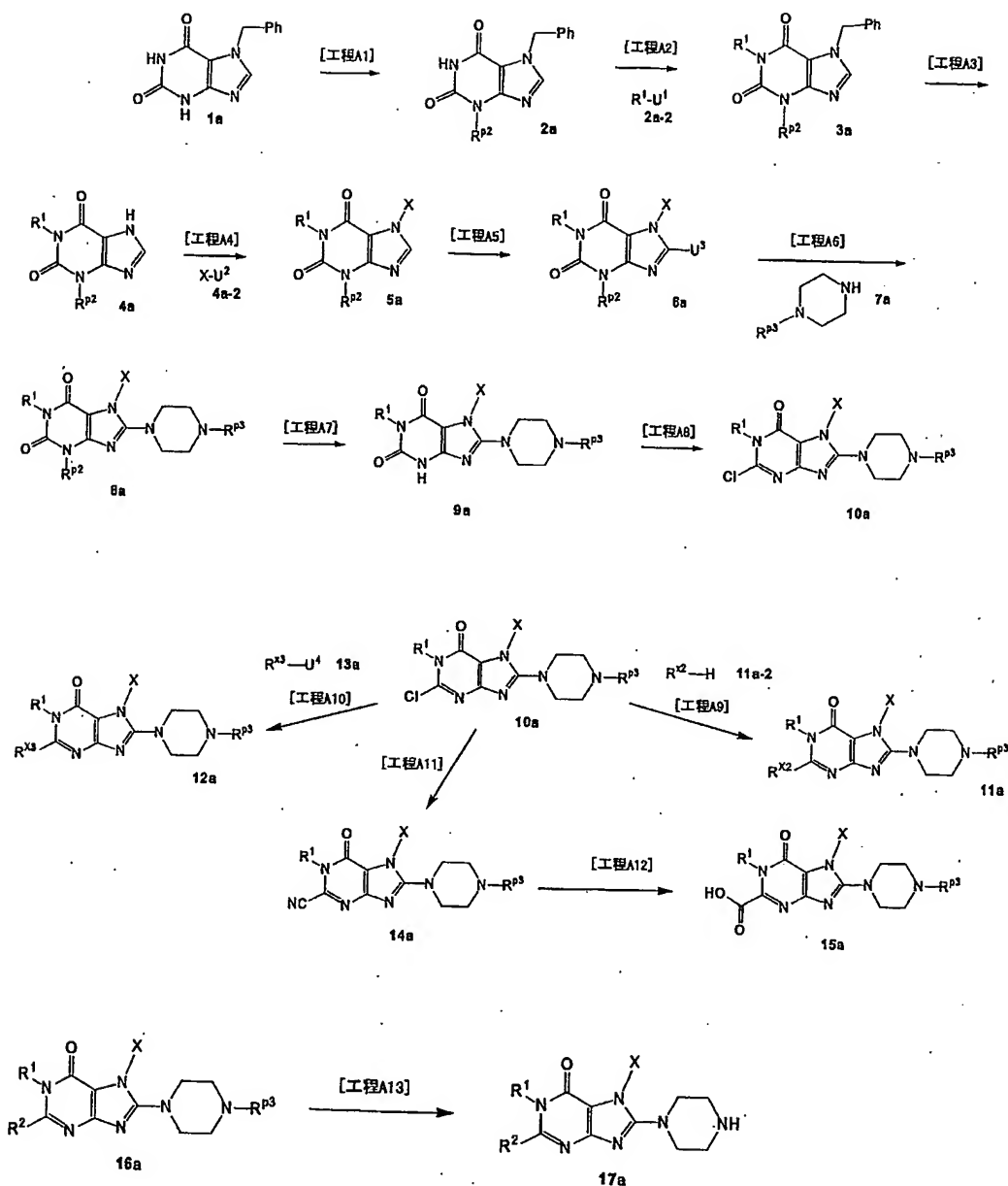
(式中 $R^{31} \sim R^{40}$ は前記定義と同意義を意味するが、 $R^{31} \sim R^{40}$ のうちいずれか1つは式 $-\text{NH}-R^{p3}$ を意味する。) で表わされる基を意味する。

10

下記の反応工程式で示す反応例においては、特に記載がない限り、用いる試薬、触媒等の使用量(当量、質量%、重量比)は、反応工程式中の主化合物に対する割合を示す。主化合物とは、反応工程式中の化学構造式において、本発明の化合物の基本骨格を有する化合物である。

15 製造方法A





## [工程A1]

化合物 (1a) [CAS No. 56160-64-6] に、 $-NH-$  の保護試薬を反応させ、化合物 (2a) を得る工程である。反応条件は、用いる  $-NH-$  の保護試薬に合わせて、その試薬で一般的に用いられている保護基導入の反応条件下で行うことができる。

$-NH-$  の保護試薬としては、一般的に  $-NH-$  の保護基の導入に用いられる

試薬を用いることができるが、具体的には例えば、クロロメチルピバレート等を用いることができる。保護試薬は1～2当量の量を用いることが好ましい。反応溶媒としては、アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどを

5 用いて反応を行うことができ、好ましくはN，N-ジメチルホルムアミドを用いることができる。

反応は、塩基存在下で行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等を用いることができ、好ましくは、水素化ナトリウムを用いる

10 ことができる。この場合、塩基は1～5当量用いることが好ましい。反応温度は、0℃から150℃で反応を行うことができるが、好ましくは室温で行うことができる。

#### [工程A2]

化合物(2a)と化合物(2a-2)を反応させ、化合物(3a)を得る工程で

15 ある。

化合物(2a-2)としては、アルキルハライド等の求電子試薬であればかまわないが、好適例としては具体的には、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、

20 1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドなどをあげることができる。求電子試薬は、1～2当量用いることが好ましい。

反応溶媒としては、例えばジメチルスルホキシド、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等をあげることができる。

25 反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カ

- リウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等を用いることができる。この場合、
- 5 塩基は1～2当量用いることが好ましい。反応温度は、0℃から150℃で反応を行うことができる。

[工程A3]

化合物(3a)の7位のベンジル基を脱離して化合物(4a)を得る工程である。

- 10 反応条件としては、特に制限されるものではないが、具体的には例えば、水素雰囲気下、金属触媒存在下、接触還元反応にて、化合物(3a)から化合物(4a)を得ることができる。

- 反応溶媒としては、具体的には例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、酢酸、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル
- 15 ピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等をあげることができる。金属触媒としては、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等をあげることができる。金属触媒は0.5～50質量%用いることが好ましい。水素気圧は1～5気圧であることが好ましく、反応温度は、0℃から150℃で反応を行うことができる。

20 [工程A4]

化合物(4a)と化合物(4a-2)を反応させ、化合物(5a)を得る工程である。

- 化合物(4a-2)としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1
- 25 -ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることがで

きる。このようなハロゲン化物は、1～2当量用いることが好ましい。

反応溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエンなどを用いることができる。

- 5 反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等を用いることができる。この場合、  
10 塩基を1～4当量用いることが好ましい。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

- 銅触媒および塩基存在下、化合物(4a)と化合物(4a-2)を反応させ、化合物(5a)を得ることもできる。この場合、銅触媒を0.1～2当量、塩基を  
15 1～10当量用いることが好ましい。

- 化合物(4a-2)としては、Xが置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基または置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基であり、U<sup>2</sup>が、-B(OH)<sub>2</sub>などある、アリールボロン酸または、ヘテロアリールボロン酸などを用いて反応を行うことができる。この場合、化合物(4a-2)を1～3当量  
20 用いることが好ましい。

この場合、反応溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどを用いることができる。

- 塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、  
25 N, N-ジメチルアミノピリジン等を用いることができる。銅触媒としては、酢酸銅(II)、トリフルオロ酢酸銅(II)、塩化銅(II)、よう化銅(II)等

を用いることができる。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

[工程A5]

化合物(5a)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(6a)を得る工程である。

- 5   ハロゲン化剤としては、具体的には例えば、N-クロロこはく酸イミド、N-プロモこはく酸イミド、N-ヨードこはく酸イミド等をあげることができる。このようなハロゲン化剤は1~4当量用いることが好ましい。

- 10   反応溶媒としては、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

[工程A6]

化合物(6a)に化合物(7a)を反応させて、化合物(8a)を得る工程である。この場合、化合物(7a)は1~4当量用いることが好ましい。

- 15   反応は、例えばテトラヒドロフラン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、トルエン、キシレン等の溶媒中かまたは、無溶媒で行うことができる。塩基存在下あるいは非存在下、反応温度は0℃から200℃の温度で反応を行うことができる。塩基は、トリエチルアミン、炭酸カリウム、1, 8-ジアザビシクロ  
20   [5, 4, 0] ウンデセンなどを用いることができる。この場合、塩基は1~4当量用いることが好ましい。

[工程A7]

- 25   化合物(8a)の3位の-NH-の保護基を脱保護により、化合物(9a)を得る工程である。反応条件は、脱離させる-NH-の保護基に合わせて、その保護基で一般的に用いられている脱保護の条件下で反応を行うことができる。

例えばR<sup>P2</sup>がピパリルオキシメチル基の場合は、メタノール、またはメタノー

ルとテトラヒドロフランの混合溶液中、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセン等の塩基を0℃から150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。この場合、塩基は0.1~2当量用いることが好ましい。

- 5 また、 $R^{p2}$ がトリメチルシリルエトキシメチル基の場合は、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオリド、セシウムフルオリド等のフルオリド試薬を0℃から150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。この場合、フルオリド試薬は1~5当量用いることが好ましい。

[工程A8]

化合物(9a)をクロル化して、化合物(10a)を得る工程である。

- 反応条件としては特に制限されるものではないが、クロル化に一般的に用いられている反応条件下で行うことができるが、例えばオキシ塩化リン等の溶媒中、150℃から150℃の温度で反応を行うことができる。この場合、ハロゲン化剤は重量比で10~200倍の量を用いることが好ましい。

なお、 $R^{p3}$ がt-ブトキシカルボニル基など、オキシ塩化リンなどを用いる上記反応条件下で脱保護されてしまう場合、再び、保護基導入を行う。

- 保護の条件としては特に制限されるものではないが、t-ブトキシカルボニル基の場合は、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、二炭酸ジ-t-ブチル等の-NH-の保護試薬を0℃から150℃の温度で作用させて得られる。

[工程A9]

化合物(10a)に化合物(11a-2)を反応させ、化合物(11a)を得る工程である。

化合物(11a-2)としては、 $A^2-OH$ で表わされるアルコール化合物またはフェノール化合物、 $A^2(R^A)NH$ 等で表わされるアミン化合物、 $A^2-SH$ で表わされるチオール化合物をあげることができる。この場合、化合物(11a-2)は1~10倍当量または重量比で5~100倍用いることが好ましい。

反応溶媒としては、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等を用いることができる。

10 反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等を用いることができる。この場合、塩基は1~10当量用いることが好ましい。反応温度は0℃  
15 から150℃の温度で反応を行うことができる。

#### [工程A10]

化合物(10a)と化合物(13a)を、金属触媒存在下反応させ、化合物(12a)を得る工程である。この場合、化合物(13a)は1~50当量用いることが好ましい。

反応溶媒としては、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等を用いることができる。

25 金属触媒としては、パラジウム触媒または銅触媒をあげることができる。パラジウム触媒としては、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラ

ジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム等を用いることができ、銅触媒としては、ヨウ化銅等を用いることができる。金属触媒は0.01～2当量用いることが好ましい。

- 5 反応は、有機リン系リガンド存在下で行うこともできるが、有機リン系リガンド存在下で反応を行う場合、有機リン系リガンドとしては、オルトトリルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン等を用いることができる。この場合、有機系リガンドは金属触媒に対して1～5当量用いることが好ましい。

- 10 反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リン酸カリウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等を用いることができる。反応温度は0℃から150℃で、反応を行うことができる。

15 [工程A11]

化合物(10a)をシアノ化試薬と反応させ、化合物(14a)を得る工程である。

- 20 シアノ化試薬としては、具体的には例えばシアン化ナトリウム、シアン化カリウム等を用いることができる。シアノ化試薬化合物は1～20当量用いることが好ましい。

反応溶媒としては、例えばアセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等を用いることができる。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

25 [工程A12]

化合物(14a)のシアノ基を加水分解して、化合物(15a)を得る工程で



ある。反応条件としては、特に制限されるものではないが、シアノ基を加水分解してカルバモイル基に変換する反応に一般的に用いられている条件下で行うことができる。

- 5 反応溶媒としては、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランとメタノールの混合溶媒等を用いることができる。

- 反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、アンモニア水等の塩基の水溶液を用いることができる。反応において過
- 10 酸化水素水（好ましくは30%過酸化水素水）を加えて行うことができる。

反応温度は、0℃から150℃の温度で作用させて反応を行うことができる。

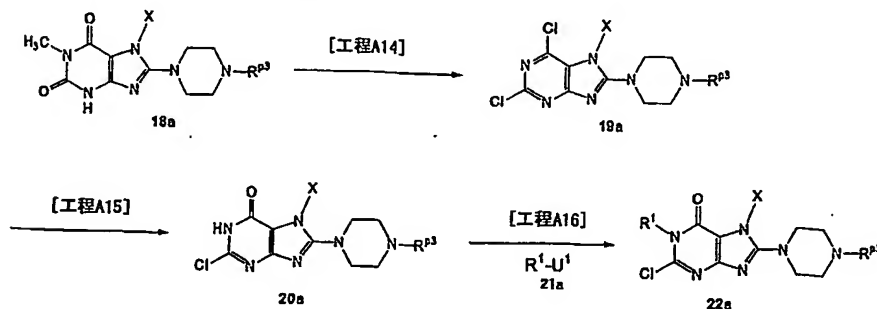
[工程A13]

- 化合物(16a)のR<sup>p3</sup>を脱保護して、化合物(17a)を得る工程である。化合物(16a)として、化合物(11a)、(12a)、(14a)、(15a)な
- 15 どを用いることができる。

R<sup>p3</sup>の脱保護反応の条件については、-NH-の保護基の脱離反応として、一般的に用いられている保護基を脱離させる反応条件下で行うことができる。

- 例えばR<sup>p3</sup>がt-ブトキシカルボニル基の場合は、無水塩化水素メタノール溶液、無水塩化水素エタノール溶液、無水塩化水素ジオキサン溶液、トリフルオロ
- 20 酢酸、ギ酸等の酸存在下で反応を行うことができる。

化合物(10a)製造の別法である。



## [工程A 1 4]

化合物(18a)をクロル化して、化合物(19a)を得る工程である。  
反応条件としては特に制限されるものではないが、クロル化に一般的に用いられている反応条件下で行うことができるが、例えばオキシ塩化リン等の溶媒中、0℃  
5 から150℃の温度で反応を行うことができる。クロル化剤は重量比で10~200倍用いることが好ましい。

なお、R<sup>P3</sup>がt-ブトキシカルボニル基など、オキシ塩化リンなどを用いる上記反応条件下で脱保護されてしまう場合、再び、保護基導入を行う。

保護の条件としては特に制限されるものではないが、t-ブトキシカルボニル  
10 基の場合は、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、二炭酸ジ-t-ブチル等の-NH-の  
15 保護試薬を0℃から150℃の温度で作用させて得られる。

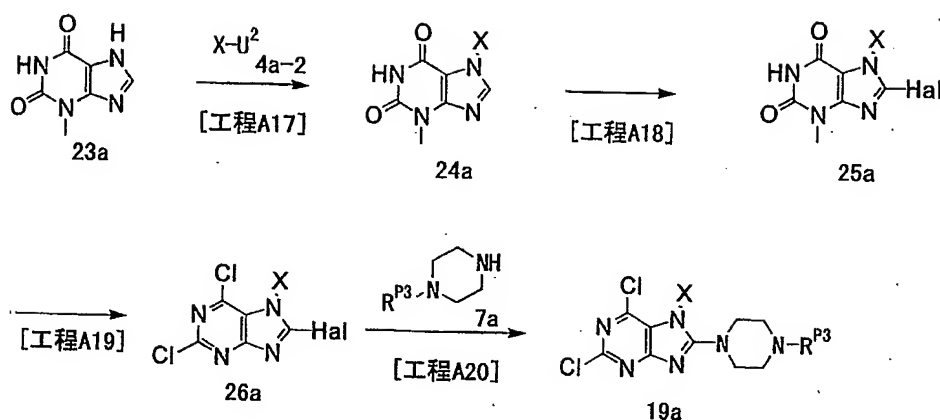
## [工程A 1 5]

化合物(19a)を部分加水分解して化合物(20a)を得る工程である。  
反応は、酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの塩基存在下で行う。塩基は1~10当量用いることが好ましい。反応溶媒としては、ジメチル  
20 スルホキシド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフランまたは水などの溶媒あるいはこれらの混合溶媒を用いることができる。反応温度は0℃から100℃で反応を行うことができる。

## [工程A 1 6]

化合物(20a)と化合物(21a)を反応させ、化合物(22a)を得る工程  
25 である。製造方法Aの[工程A 2]と同様の条件で反応を行うことができる。

化合物(19a)製造の別法である。



## [工程A17]

化合物(23a) [CAS No. 1076-22-8]と化合物(4a-2)を置換反応させることにより、化合物(24a)を得る工程である。

- 5 製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程A18]

化合物(24a)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(25a)を得る工程である。

製造方法Aの[工程A5]と同様の条件で反応を行うことができる。

- 10 [工程A19]

化合物(25a)をクロル化して、化合物(26a)を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、化合物(25a)およびオキシ塩化リン、五塩化リンまたはその混合物を溶媒中、もしくは無溶媒で0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。溶媒としては、例えばトルエン、

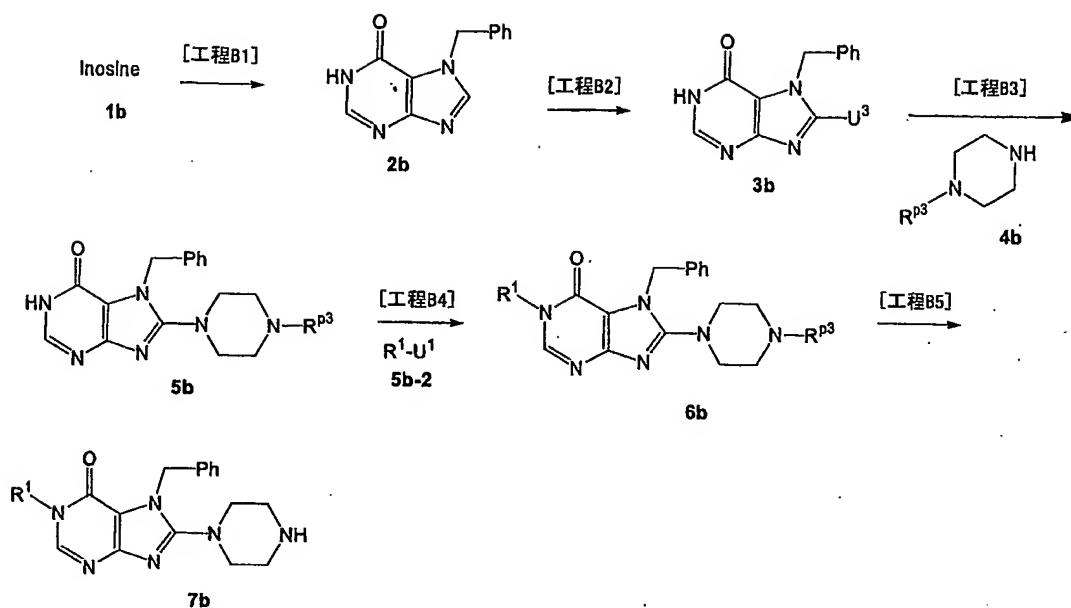
- 15 アセトニトリル、ジクロロエタン等を用いることができる。

## [工程A20]

化合物(26a)と化合物(7a)を反応させて化合物(19a)を得る工程である

製造方法Aの[工程A6]と同様の反応条件で反応を行うことができる。

- 20 製造方法B



### [工程 B 1]

化合物 (1 b) をベンジル化した後に、糖鎖を切断して化合物 (2 b) を得る工程である。

- 5 反応条件としては、特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、1, 4-ジオキサソラン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、ベンジルブロミドを0℃から150℃の温度で作用させ、その後、3～10当量の塩酸を加えて、0℃から150℃の温度で作用させ、糖鎖部分を切断して得られる。ベンジルブロミドは1～3当量用いることが好ましい。

### [工程 B 2]

化合物 (2 b) にハロゲン化剤を反応させ、化合物 (3 b) を得る工程である。ハロゲン化の反応条件としては、製造方法Aの[工程A 5]と同様の条件で反応を行うことができる。

### 15 [工程 B 3]

化合物 (3 b) に化合物 (4 b) を反応させ、化合物 (5 b) を得る工程である。製造方法Aの[工程A 6]と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程 B 4]

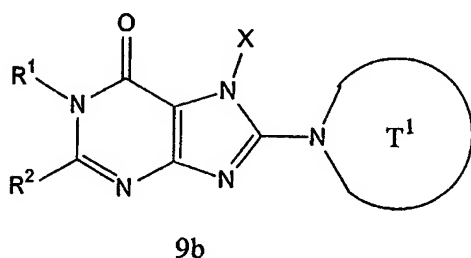
化合物 (5 b) と化合物 (5 b-2) を反応させ、化合物 (6 b) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程 B 5]

- 5 化合物 (6 b) の  $R^{p3}$  を脱保護して、化合物 (7 b) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 1 3] と同様の条件で反応を行うことができる。

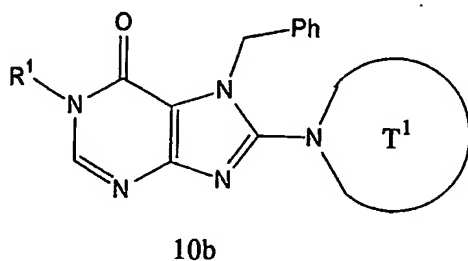
## 製造方法 B-2

- 上記製造方法 A の [工程 A 6] において、化合物 (7 a) のかわりに、 $H-T^{1a}$  で表わされる化合物 (8 b) を、[工程 A 6] と同様の条件下で反応させ、さらに上記 [工程 A 7] ~ [工程 A 1 3] を適宜用いることにより、式



で表わされる化合物 (9 b) を得ることができる。

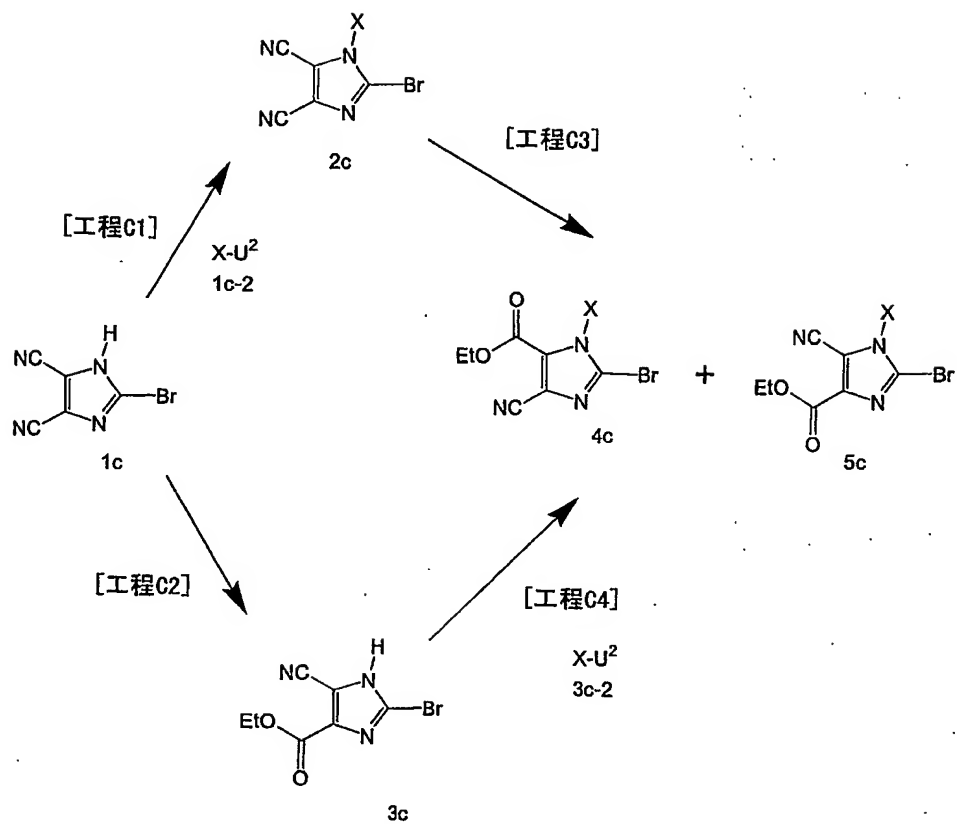
- また、上記製造方法 B の [工程 B 3] において、化合物 (3 b) のかわりに、 $H-T^{1a}$  で表わされる化合物 (8 b) を、[工程 B 3] と同様の条件下で反応させ、さらに上記 [工程 B 4] ~ [工程 B 6] を適宜用いることにより、式

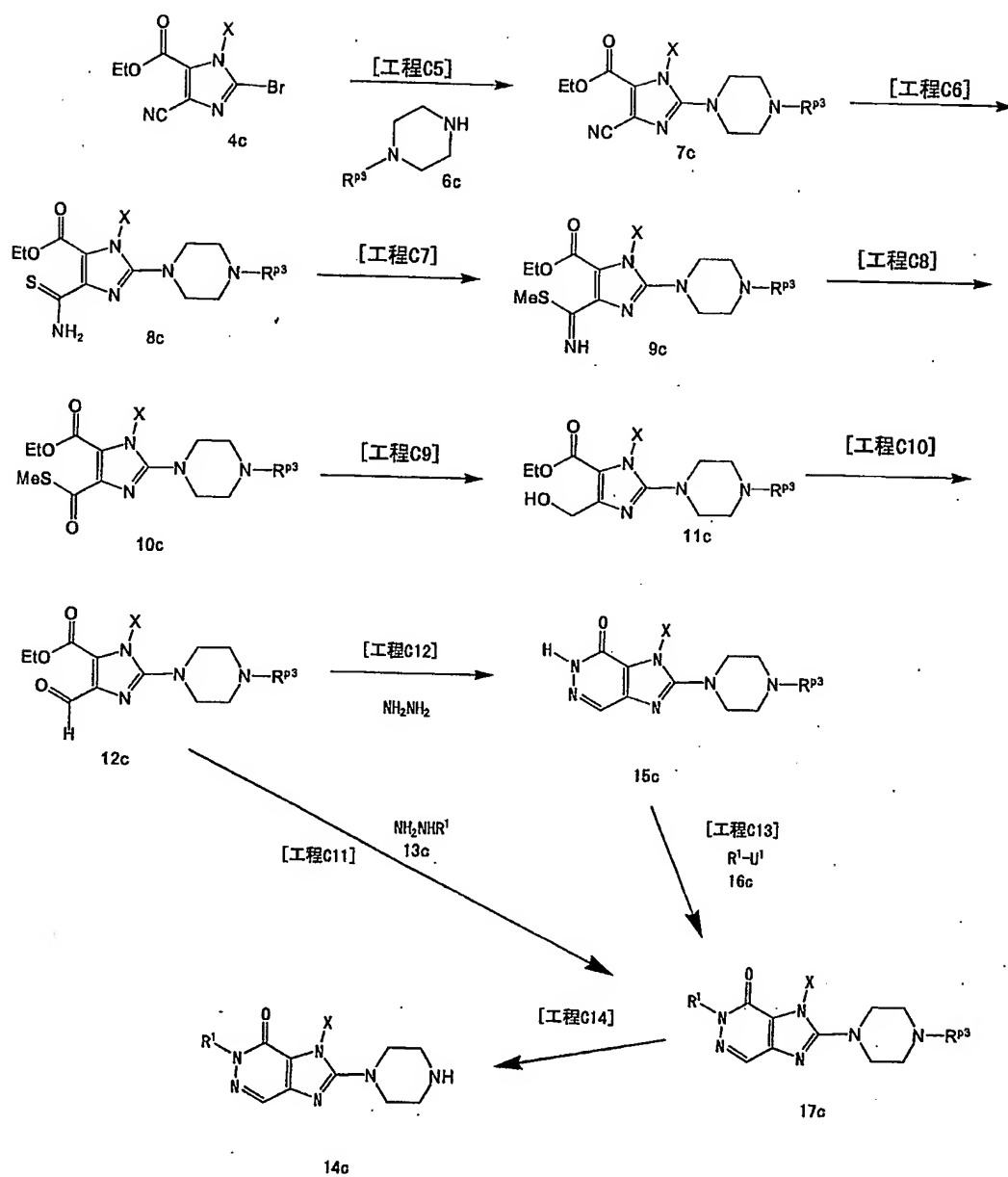


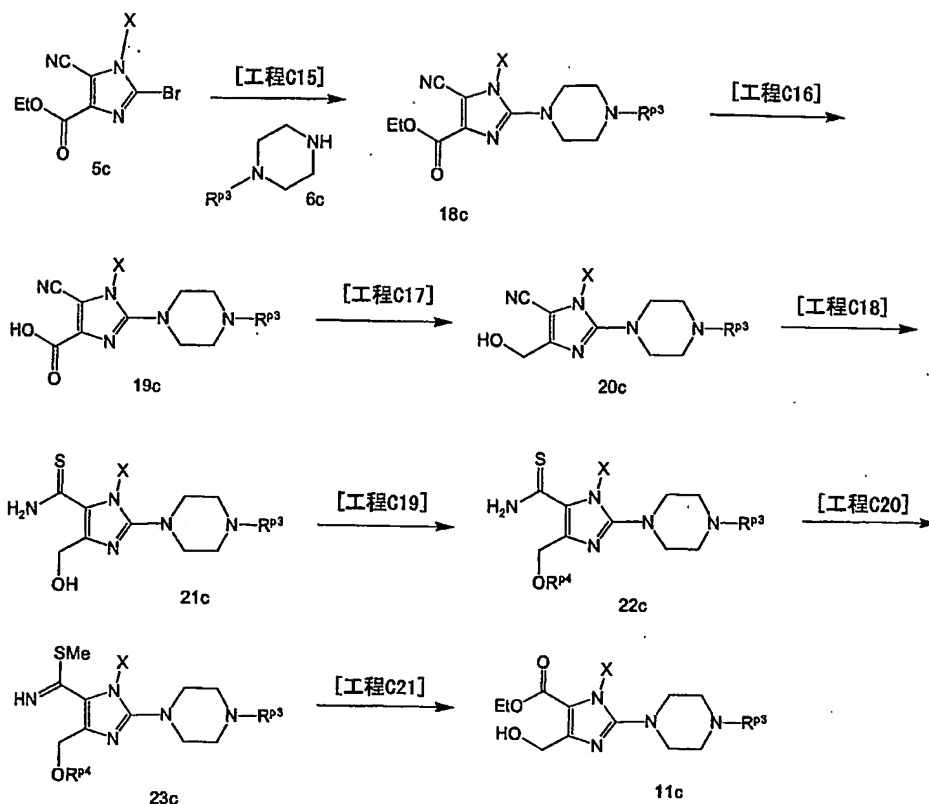
で表わされる化合物 (10 b) を得ることができる。化合物 (8 b) として好ましくは、ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステルなどをあげる

ことができる。

製造方法C







## [工程C1]

化合物(1c)と化合物(1c-2)を反応させ、化合物(2c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

## 5 [工程C2]

化合物(1c)にエタノールを作用させ、化合物(3c)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、化合物(2c)のエタノール溶液中、硫酸、塩酸等の酸の存在下、加熱還流下で反応を行い、化合物(3c)を得ることができる。この場合、酸は1~2当量用いることが好ましい。

## 10 [工程C3]

化合物(2c)にエタノールを反応させ、化合物(4c)および(5c)を得る工程である。製造方法Cの[工程C2]と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程C4]

化合物(3c)と化合物(3c-2)を反応させ、化合物(4c)および(5



c) を得る工程である。製造方法Aの[工程A 4]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程C 5]

化合物(4 c)に化合物(6 c)を反応させ、化合物(7 c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A 6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程C 6]

化合物(7 c)のチオアミド化反応により、化合物(8 c)を得る工程である。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。チオアミド化反応を行うチオアミド化試薬としては硫化アンモニウム、硫化ナトリウム、硫化水素等を用いることができる。チオアミド化試薬は2~10当量用いることが好ましい。チオアミド化反応を行う試薬として硫化水素を用いる場合、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で反応を行う。反応温度は0℃から150℃で反応を行うことができる。

[工程C 7]

化合物(8 c)のメチル化試薬を反応させ、化合物(9 c)を得る工程である。メチル化試薬としては、テトラフルオロほう酸トリメチルオキシニウム、硫酸メチル、ヨウ化メチル、亜リン酸トリメチルなどを用いることができる。メチル化試薬は1.0~1.5当量用いることが好ましい。

メチル試薬としてテトラフルオロほう酸トリメチルオキシニウムを用いる場合、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒中、0℃から50℃の温度で反応を行い、化合物(9 c)を得ることができる。

メチル試薬として硫酸メチル、ヨウ化メチル、亜リン酸トリメチルを用いる場合、炭酸カリウム、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下反応を行い、化合物(9 c)を得ることができる。この場合、塩基は

1. 0～1.5当量用いることが好ましい。反応溶媒としては、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができ、反応温度は0℃から100℃で反応を行うことができる。

#### 5 [工程C8]

化合物(9c)を加水分解することにより、化合物(10c)を得る工程である。

加水分解反応の条件としては、特に制限されるものではないが、エタノールと水の混合溶媒中、硫酸、塩酸、p-トルエンスルホン酸等の酸の存在下、0℃から80℃の温度で、反応を行うことができる。この場合、酸は5～50当量用いることが好ましい。

なお、R<sup>3</sup>がt-ブトキシカルボニル基など、上記反応条件下で脱保護されてしまう場合、再び、保護基導入を行う。保護基導入反応の条件としては特に制限されるものではないが、t-ブトキシカルボニル基の場合は、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸-t-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。この場合、塩基は2～3当量用いることが好ましい。

#### 20 [工程C9]

化合物(10c)に還元剤と反応させ、化合物(11c)を得る工程である。

還元反応の反応条件としては、特に制限されるものではないが、ベンゼン、エタノール、2-プロパノール、アセトン等の溶媒中、ラネーニッケルの存在下、0℃から50℃の温度で、水素を作用させるか、またはメタノール、エタノール、2-メチル-2-プロパノールの溶媒、もしくは水-テトラヒドロフランの混合溶媒中、0℃から50℃の温度で、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用さ

せるか、または、メタノール、エタノール、2-メチル-2-プロパノール等の溶媒中、0℃から50℃の温度で、1～5当量の酢酸水銀等の水銀塩の存在下、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用させることにより、反応を行うことができる。還元剤は2～3当量用いることが好ましい。

5 [工程C10]

化合物(11c)を酸化反応に付すことにより、化合物(12c)を得る工程である。

酸化反応が、二酸化マンガン、クロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウム等の酸化剤を用いる場合、反応溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム等を用い、20℃から80℃の温度で反応を行い、化合物(12c)を得ることができる。また、スワン反応など一級アルコールからアルデヒドへの酸化反応に一般的に用いられている条件で行い、化合物(12c)を得ることができる。酸化剤は5～20当量用いることが好ましい。

[工程C11]

15 化合物(12c)に化合物(13c)を反応させ、化合物(17c)を得る工程である。この場合、化合物(13c)は2～10当量用いることが好ましい。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、メタノール、エタノール、1-メチル-2-ピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中かまたは、無溶媒で、(12c)および(13c)を混合  
20 し、20℃から150℃の温度で反応を行い、化合物(17c)を得ることができる。

[工程C12]

化合物(12c)にヒドラジンを反応させ、化合物(15c)を得る工程である。製造方法Cの[工程C11]と同様の条件で反応を行うことができる。ヒドラ  
25 ジンは2～10当量用いることが好ましい。

[工程C13]

化合物(15c)と化合物(16c)を置換反応させることにより、化合物(17c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A2]と同様の条件で反応を行うことができる。化合物(16c)は1~3当量用いることが好ましい。

[工程C14]

- 5 化合物(17c)のR<sup>p3</sup>を脱保護して、化合物(14c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程C15]

化合物(5c)に化合物(6c)を反応させ、化合物(18c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で反応を行うことができる。

- 10 [工程C16]

化合物(18c)の加水分解反応により、化合物(19c)を得る工程である。

加水分解反応の反応条件として、特に制限されるものではないが、例えば、化合物(18c)を塩基存在下、0℃から100℃の温度で反応を行い、化合物(19c)を得ることができる。

- 15 反応溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水あるいはこれらの混合溶媒等を用いることができる。塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を用いることができる。塩基は1~2当量用いることが好ましい。

[工程C17]

- 20 化合物(19c)に還元剤を反応させ、化合物(20c)を得る工程である。還元反応の反応条件としては、カルボン酸からメチルアルコールへの還元反応に一般的に用いられている反応条件で行うことができる。

還元剤としては、ボラン-テトラヒドロフラン錯体、ボランメチルスルフィド錯体等のボラン誘導体または水素化ほう素ナトリウム等を用いることができる。

- 25 還元剤は5~30当量用いることが好ましい。

還元剤としてボラン誘導体を用いる場合、反応溶媒として1,4-ジオキサン、

テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用い、 $-78^{\circ}\text{C}$ から $35^{\circ}\text{C}$ で反応を行い、化合物(20c)を得ることができる。

- または還元剤として水素化ほう素ナトリウムを用いる場合、まず化合物(19c)とクロロギ酸イソブチル等の活性化剤と $-78^{\circ}\text{C}$ から $20^{\circ}\text{C}$ の温度で反応を行5う。次いで $-78^{\circ}\text{C}$ から $35^{\circ}\text{C}$ の温度で水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用させ、化合物(20c)を得ることができる。反応溶媒として1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。

[工程C18]

- 化合物(20c)のチオアミド化反応により、化合物(21c)を得る工程で10ある。製造方法Cの[工程C6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程C19]

化合物(21c)を塩基存在下、シリル化剤と反応させ、化合物(22c)を得る工程である。

- 反応溶媒としては、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-15ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。塩基としてはイミダゾール、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。シリル化剤としては *t*-ブチルジメチルクロロシラン、*t*-ブチルクロロジフェニルシラン等を用いることができる。塩基は1.0~1.5当量、シリル化剤は1.20~1.5当量用いることが好ましい。反応温度は $0^{\circ}\text{C}$ から $80^{\circ}\text{C}$ で反応を行うことができる。

[工程C20]

化合物(22c)のメチル化により、化合物(23c)を得る工程である。

製造方法Cの[工程C7]と同様の条件で反応を行うことができる。

- 25 [工程C21]

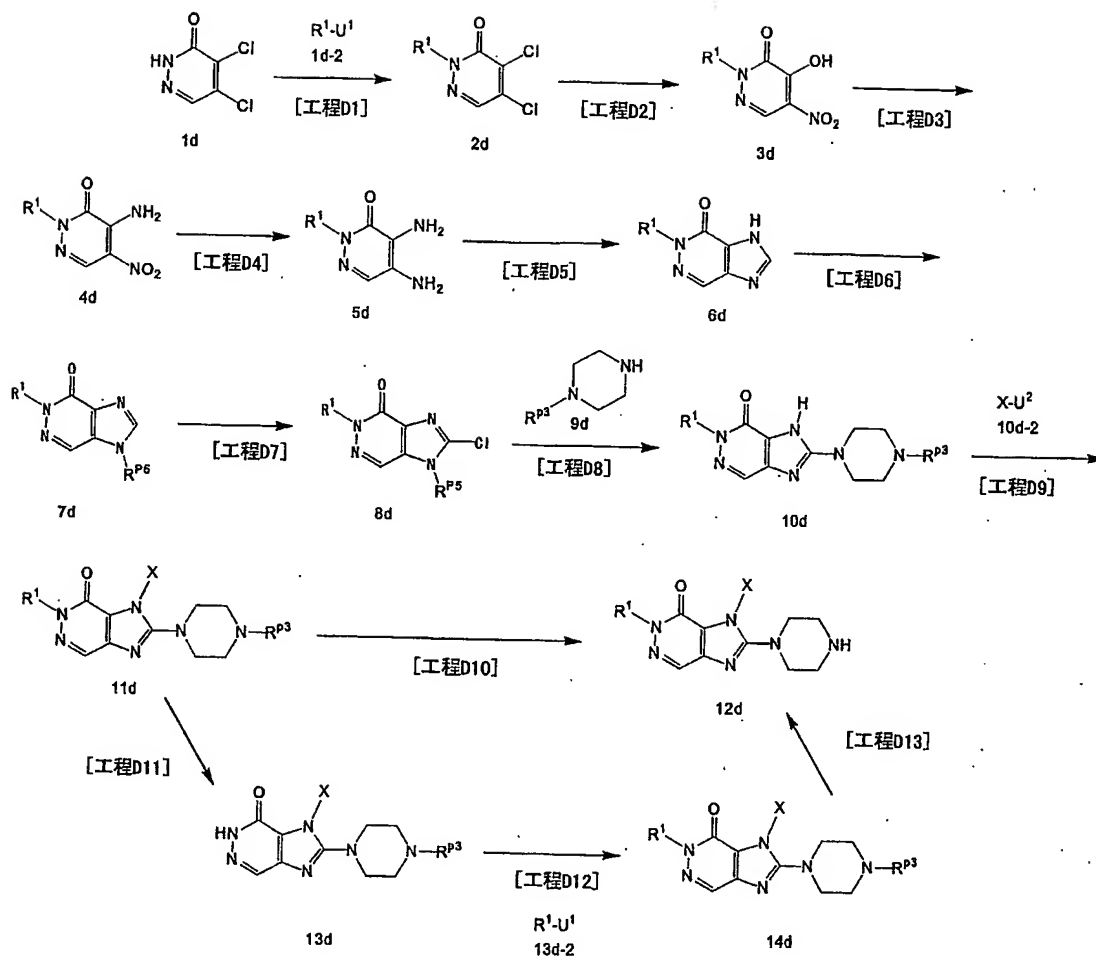
化合物(23c)を加水分解することにより、化合物(24c)を得る工程で

ある。

加水分解反応の条件としては、特に制限されるものではないが、エタノールと水の混合溶媒中、硫酸、塩酸、p-トルエンスルホン酸などの酸の存在下、50℃から100℃の温度で反応を行い、化合物(24c)を得ることができる。

- 5    こうした反応条件が $-R^{P3}$ の脱保護を伴う場合、 $-NH-$ を保護反応により再保護する。特に制限されるものではないが、例えば、具体例として、 $R^{P3}$ が *t*-ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在
- 10   下、0℃から80℃の温度で、二炭酸-*t*-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

製造方法D



### [工程D 1]

化合物 (1 d) と化合物 (1 d-2) を反応させることにより、化合物 (2 d) を得る工程である。

- 5 化合物 (1 d-2) としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド、2-ブロモアセトフェノン、クロロメチルベンジルエーテル、プロモアセトニトリル等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。化合物 (1 d-2) は1~1.5当量用いることが好ましい。
- 10

反応溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、ジクロ

ロメタンなどを用いることができる。反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデセン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム等を用いることができる。この場合、塩基を1~1.5当量用いることが好ましい。反応温度は0℃から150℃で反応を行うことができる。

[工程D 2]

化合物 (2 d) に亜硝酸塩を作用させることにより、化合物 (3 d) を得る工程である。

10 反応溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等の溶媒と水との混合溶媒を用いることができる。亜硝酸塩として亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム等を用いることができる。亜硝酸塩は3~5当量用いることが好ましい。反応温度は20℃から120℃で反応を行うことができる。

15 [工程D 3]

化合物 (3 d) とアンモニアを反応させることにより、化合物 (4 d) を得る工程である。アンモニアは1.0~2.0当量用いることが好ましい。

反応条件としては、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン等の溶媒中、20℃から200℃の温度で、反応を行うことができる。

20 [工程D 4]

化合物 (4 d) を水素雰囲気下あるいは2~3当量のヒドラジン存在下、金属触媒を用いて、接触還元を行うことにより、化合物 (5 d) を得る工程である。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、水、またはこれらの混合溶媒を用いることができる。金属触媒としては、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等を用いることができる。金属触媒は質量比で0.25



5～10%の量を用いることが好ましい。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

[工程D5]

化合物(5d)にオルトギ酸エステルを反応させることにより、化合物(6d)を得る工程である。

反応は、無水酢酸等のカルボン酸無水物の存在下で行う。オルトギ酸エステルとしては、オルトギ酸メチル、オルトギ酸エチルなどを用いることができる。オルトギ酸エステルは質量比で1～20倍の量、カルボン酸無水物は3～10当量用いることが好ましい。反応温度は20℃から200℃で行うことができる

10 [工程D6]

化合物(6d)の1位のNH基を保護し、化合物(7d)を得る工程である。

保護剤としてはN,N-ジメチルスルファモイルクロライド、塩化トリチル、二炭酸ジ-*t*-ブチル、ベンジルブロマイド等を用いることができる。保護剤は1～1.5当量用いることが好ましい。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等を用いることができる。塩基としては、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。塩基は通常1.2当量用いることが好ましいが、保護剤が二炭酸ジ-*t*-ブチルの場合  
15 0.005～0.1当量の4-ジメチルアミノピリジンを用いることが好ましい。  
20 反応温度は20℃から200℃で反応を行うことができる。

[工程D7]

化合物(7d)のクロル化により、化合物(8d)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば以下のように行う。

25 化合物(7d)を-100℃から20℃の温度で塩基を反応させ、次いでクロル化試薬を作用させ、化合物(8d)を得ることができる。またクロル化試薬の存

在下で塩基を反応させ、化合物(8 d)を得ることができる。反応溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等を用いることができる。塩基としては *n*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、マグネシウムジイソプロピルアミド等を用いることができる。

5 塩基は1~1.5当量用いることが好ましい。クロル化試薬としては、ヘキサクロロエタン、N-クロロこはく酸イミド等を用いることができる。クロル化試薬は1~3当量用いることが好ましい。

[工程D 8]

10 化合物(8 d)に化合物(9 d)を反応させ、化合物(10 d)を得る工程である。製造方法Aの[工程A 6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程D 9]

化合物(10 d)と化合物(10 d-2)を置換反応させることにより、化合物(11 d)を得る工程である。製造方法Aの[工程A 4]と同様の条件で反応を行うことができる。

15

[工程D 10]

化合物(11 d)のR<sup>3</sup>を脱保護して、化合物(12 d)を得る工程である。製造方法Aの[工程A 13]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程D 11]

20 化合物(11 d)の5位置換の脱アルキル化反応により、化合物(13 d)を得る工程である。脱アルキル化反応の反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えば、以下のように行うことができる。

R<sup>1</sup>がベンジルオキシメチルの場合、化合物(11 d)のジクロロメタン等の溶液中、-100℃から20℃の温度で、3~10当量の三臭化ほう素または三

25 塩化ほう素等を反応させて、化合物(13 d)を得ることができる。

こうした反応条件がR<sup>3</sup>の脱保護を伴う場合、-NH-を保護反応により再保

- 護する。特に制限されるものではないが、例えば、具体例として、 $R^{P3}$ が *t*-ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、
- 5 0℃から80℃の温度で、二炭酸ジ-*t*-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

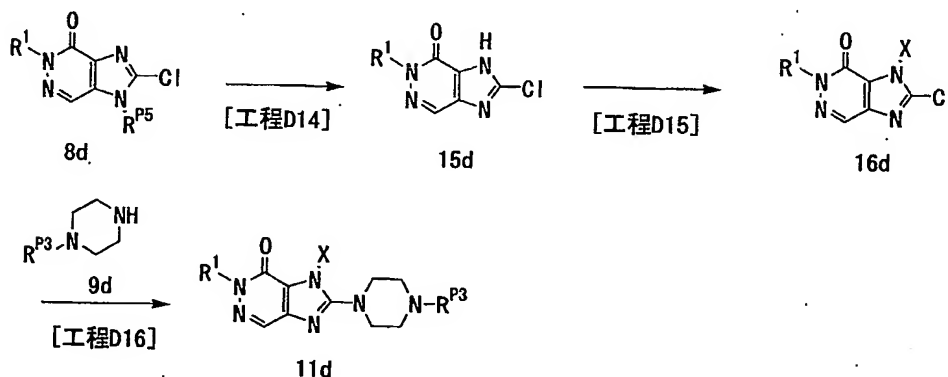
## [工程D12]

- 化合物(13d)と化合物(13d-2)を反応させることにより、化合物(14d)を得る工程である。製造方法Dの[工程D1]と同様の条件で反応を行うこ
- 10 とができる。

## [工程D13]

化合物(14d)の $R^{P3}$ を脱保護して、化合物(12d)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

化合物(11d)製造の別法である。



## [工程D14]

- 化合物(8d)を脱保護して、化合物(15d)を得る工程である。
- 脱保護の方法は保護基に合わせて一般的に用いられている条件にて反応を行うことができる。例えば *t*-ブトキシカルボニル基の場合は、テトラヒドロフラン、
- 20 *N*, *N*-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、水あるいはこれらの混合溶媒中、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、アンモニアなどの塩基を、0℃

から100℃で作用させて脱保護することができる。なお前工程のクロル化の反応の後処理でこれらの溶媒、塩基を加えることによって化合物(8d)を単離することなく脱保護することもできる。

[工程D15]

- 5 化合物(15d)にXを導入して化合物(16d)を得る工程である。

反応条件としては、製造方法Aの[工程A4]と同様にX-U<sup>2</sup>を反応させることができる。

またアルコール(X-OH)を光延反応によって導入することもできる。すなわち、テトラヒドロフラン等の溶媒中、アルコール(X-OH)とアゾジカルボ

- 10 ン酸ジアルキルエステル、トリフェニルホスフィンを-70度から50度で反応させることにより化合物(16d)を得ることができる。

[工程D16]

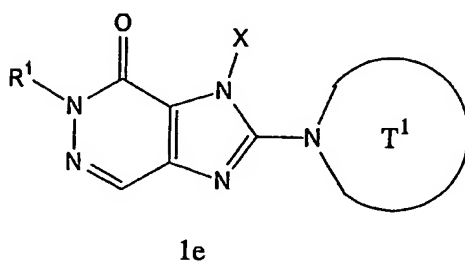
化合物(16d)と化合物(9d)を反応させて、化合物(11d)を得る工程である。

- 15 製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で行うことができる。

製造方法E

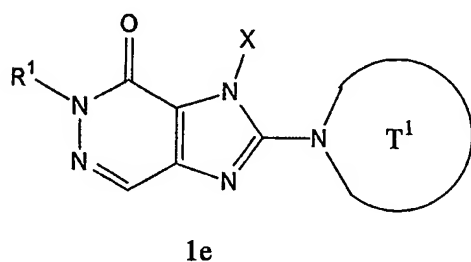
上記製造方法Cの[工程C5]または[工程C15]において、化合物(6c)のかわりに、H-T<sup>1a</sup>で表わされる化合物(8b)を、[工程C5]と同様の条件下で反応させ、さらに上記[工程C6]～[工程C21]を適宜用いることに

- 20 より、式



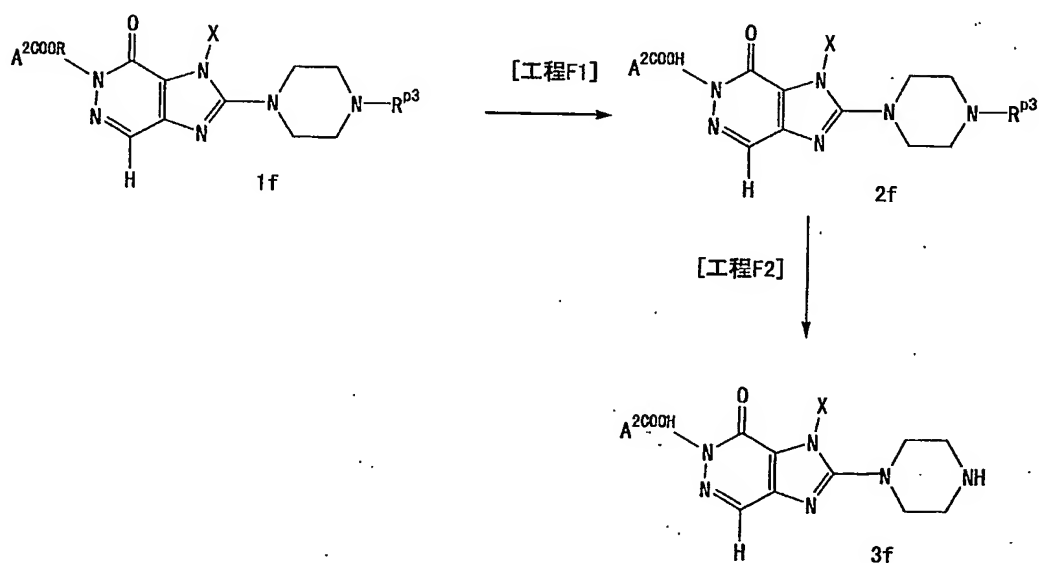
で表わされる化合物(1e)を得ることができる。

上記製造方法Dの〔工程D 8〕において、化合物（9 d）のかわりに、H-T<sup>1a</sup>で表わされる化合物（8 b）を、〔工程D 8〕と同様の条件下で反応させ、さらに上記〔工程D 9〕～〔工程D 13〕を適宜用いることにより、式



5 で表わされる化合物（1 e）を得ることができる。

#### 製造方法F



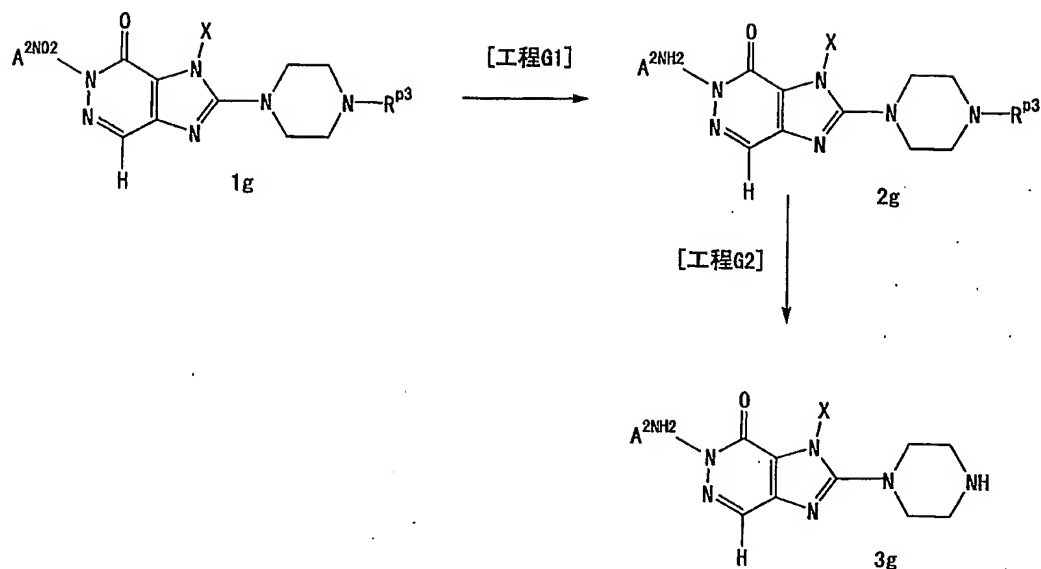
#### 〔工程F 1〕

化合物（1 f）のエステル基を加水分解して、化合物（2 f）を得る工程である。製造方法Cの〔工程C1 6〕と同様の条件で反応を行うことができる。

#### 〔工程F 2〕

化合物（2 f）のR<sup>p3</sup>を脱保護して、化合物（3 f）を得る工程である。製造方法Aの〔工程A 1 3〕と同様の条件で反応を行うことができる。

#### 製造方法G



#### [工程G 1]

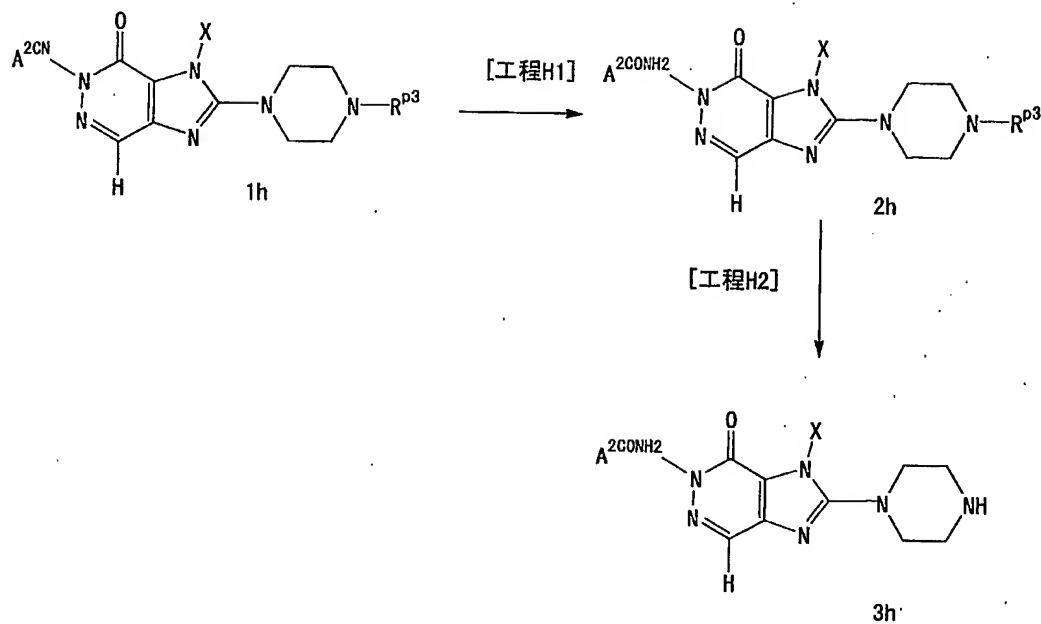
化合物（1 g）のニトロ基を還元して、化合物（2 g）を得る工程である。

- 反応溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水等、あるいはこれらの混合溶媒を用いることができる。還元剤としては、鉄、錫、亜鉛等を用いることができる。触媒としては塩酸、または塩化アンモニウム等のアンモニウム塩を用いることができる。反応温度は20℃から120℃で反応を行うことができる。

#### [工程G 2]

- 10 化合物（2 g）のR<sup>p3</sup>を脱保護して、化合物（3 g）を得る工程である。製造方法Aの[工程A i 3]と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法H



## [工程H1]

化合物（1h）のニトリル基を加水分解して、化合物（2h）を得る工程である。

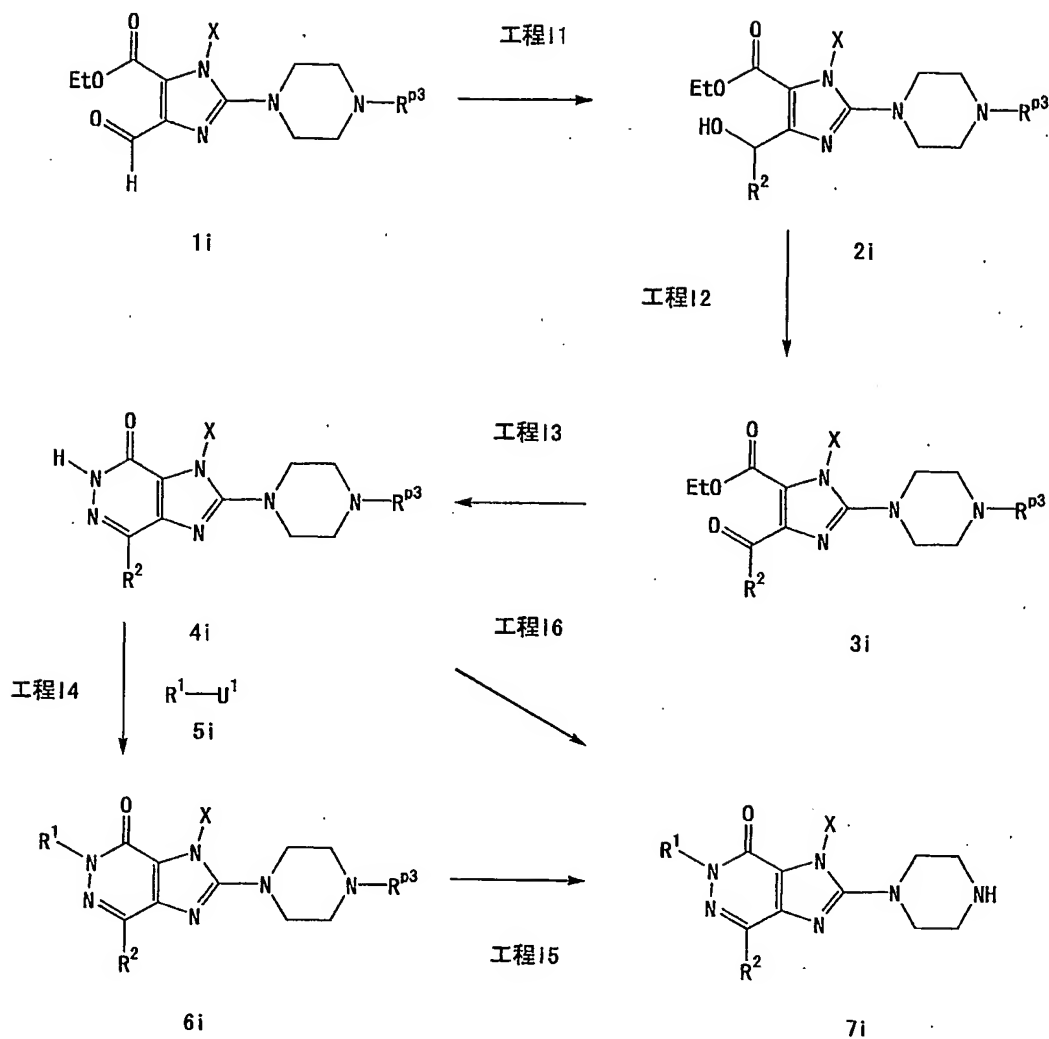
- 5 反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば以下のように行う。
- 化合物（1h）を $-20^{\circ}\text{C}$ から $50^{\circ}\text{C}$ の温度で塩基の存在下、過酸化水素を反応させ、化合物（2h）を得ることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水あるいはこれらの混合溶媒等を用いることができる。塩基としては、アンモニアまたはトリエチルアミン等のアルキルアミンを用
- 10 いることができる。

## [工程H2]

化合物（2h）の $\text{R}^{\text{p}3}$ を脱保護して、化合物（3h）を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法I

88



## [工程 I 1]

化合物 (1 i) にアルキル金属剤またはアリアル金属剤を反応させ化合物 (2 i) を得る工程である。

- 5 反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば以下のように行う。
- 化合物 (1 i) に -100℃ から 100℃ の温度で、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、アルキルリチウム、アリアルリチウム、アルキルグリニヤール、アリアルグリニヤール等を反応させることができる。または、0℃ から 50℃ の温度で、N, N-ジメチルホルムアミド、1-メチル-2-ピロリドン等の溶媒中、アルキル亜鉛、アリアル亜鉛を反応させることができる。
- 10



## [工程 I 2]

化合物 (2 i) を酸化して化合物 (3 i) を得る工程である。

酸化剤としては、一般的にアルコールの酸化に用いられている試薬を用いることができる。具体的には例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、20℃

- 5 から100℃までの温度で、二酸化マンガンをを用いることができる。または、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、20℃から100℃までの温度で、三酸化硫黄ピリジンを用いることもできる。または、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、-50℃から50℃の温度で、デスーマーチン パーヨーディナン (Desse-Martin periodinane) を用いることができる。

## 10 [工程 I 3]

化合物 (3 i) にヒドラジンを反応させ、化合物 (4 i) を得る工程である。

製造方法Cの [工程 C 1 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程 I 4]

化合物 (4 i) と化合物 (5 i) を置換反応させることにより、化合物 (6 i)

- 15 を得る工程である。製造方法 [工程 A 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程 I 5]

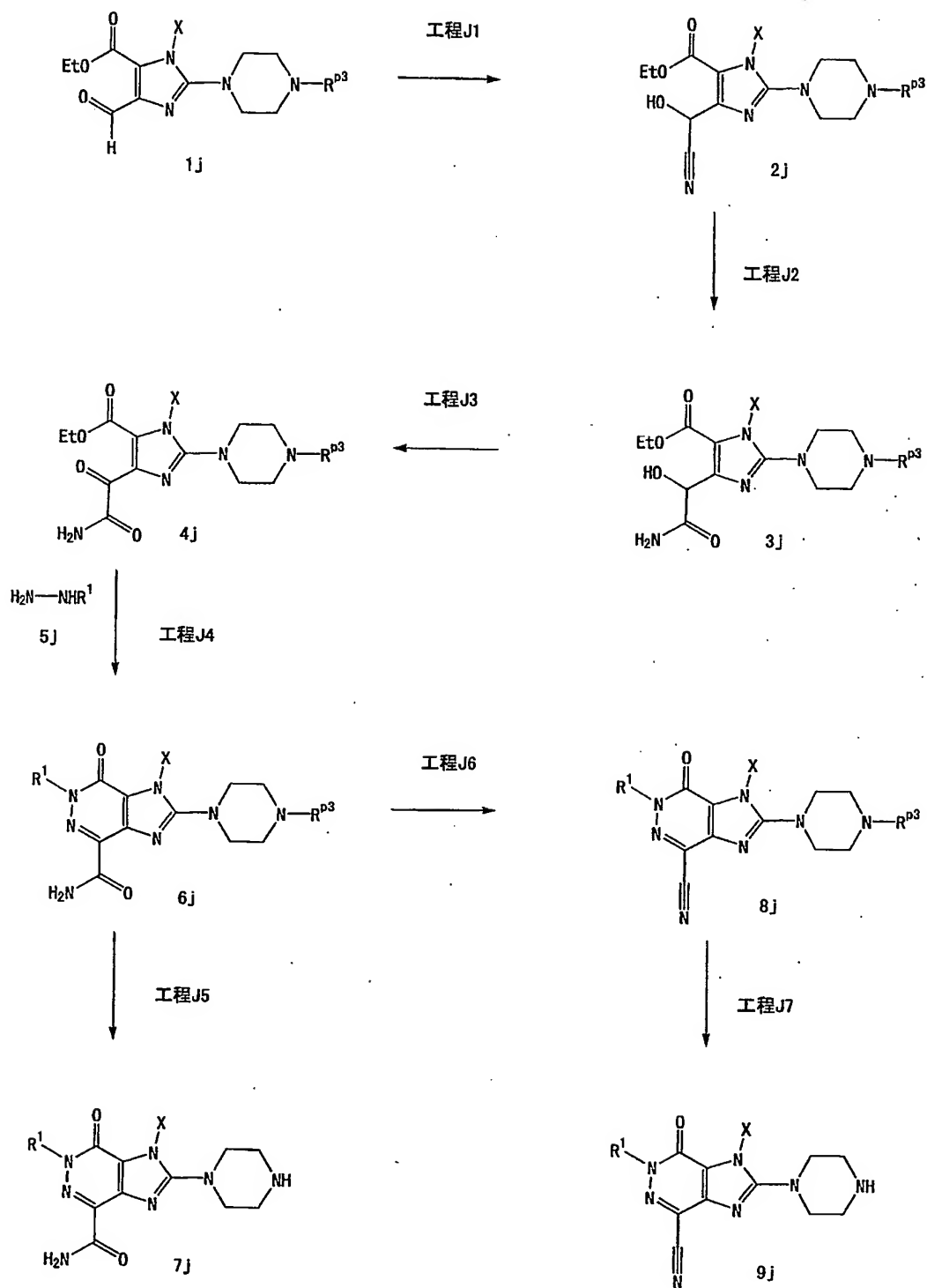
化合物 (6 i) の  $R^{p3}$  を脱保護して、化合物 (7 i) を得る工程である。製造方法Aの [工程 A 1 3] と同様の条件で反応を行うことができる。

## 20 [工程 I 6]

式中の化合物 (7 i) の  $R^1$  が H の場合、化合物 (4 i) の  $R^{p3}$  を脱保護して、化合物 (7 i) を得る工程である。製造方法Aの [工程 A 1 3] と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法 J

90



## [工程 J 1]

触媒の存在下、化合物 (1 j) にシアノ化剤を反応させ、化合物 (2 j) を得

る工程である。

シアノ化剤としては、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム等を用いることができる。触媒としては酢酸等を用いることができる。溶媒としては、例えばアセトニトリル等を用いることができる。反応温度は0℃から100℃で反応を行うことができる。

5 [工程 J 2]

化合物(2 j)のニトリル基を加水分解して、化合物(3 j)を得る工程である。製造方法Hの[工程H 1]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 J 3]

- 10 化合物(3 j)の水酸基を酸化して、化合物(4 j)を得る工程である。製造方法Iの[工程I 2]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 J 4]

化合物(4 j)に化合物(5 j)を反応させ、化合物(6 j)を得る工程である。製造方法Cの[工程C 1 1]と同様の条件で反応を行うことができる。

- 15 [工程 J 5]

化合物(6 j)のR<sup>p3</sup>を脱保護して、化合物(7 j)を得る工程である。製造方法Aの[工程A 1 3]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 J 6]

- 20 化合物(6 j)のカルバモイル基を塩基の存在下、脱水して、化合物(8 j)を得る工程である。

脱水剤として、例えばオキシ塩化リンを用いることができる。塩基としてはトリエチルアミン等のアルキルアミンを用いることができる。溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム等を用いることができる。または無溶媒で反応を行うことができる。反応温度は、0℃から100℃で反応を行うことができる。

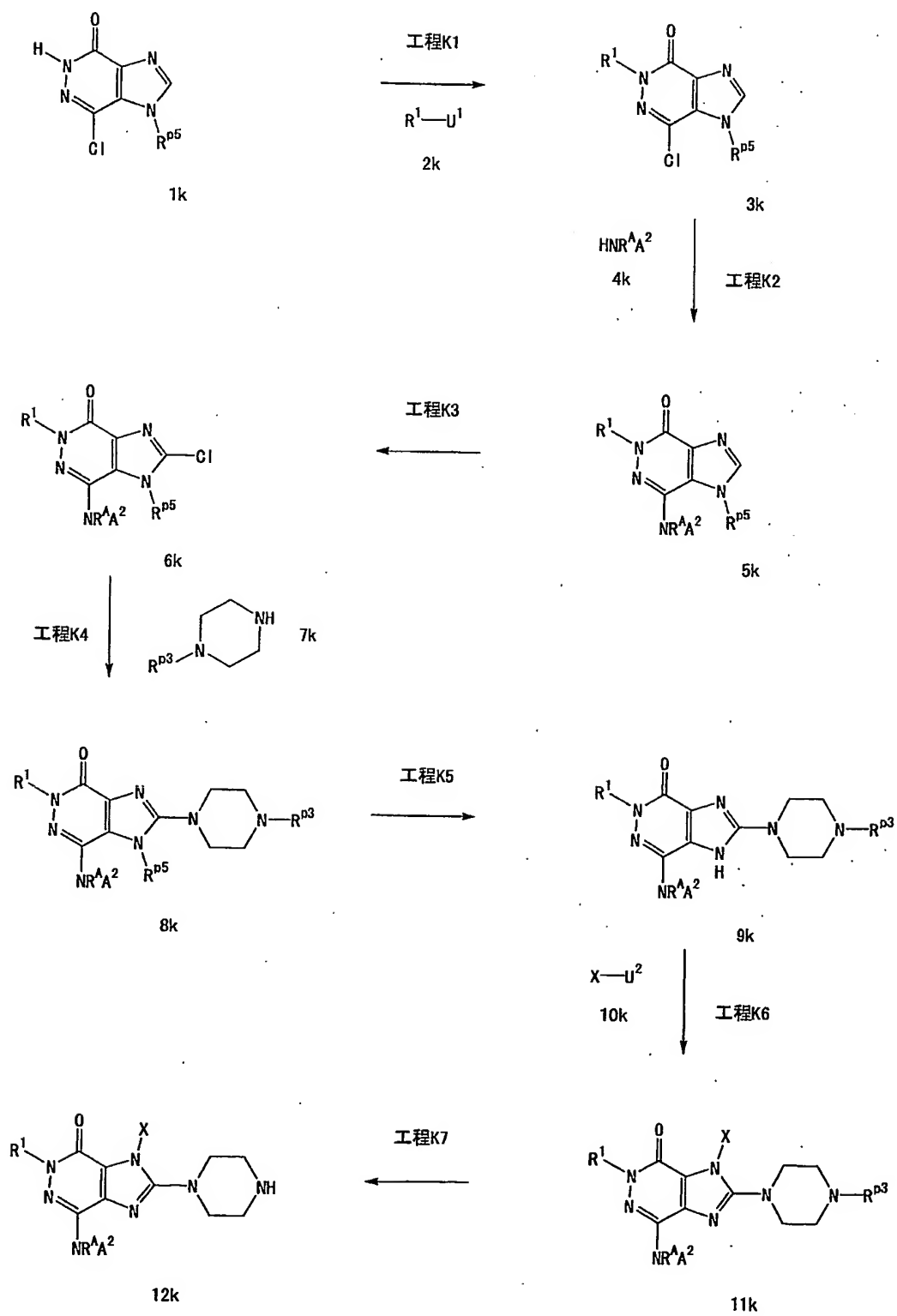
- 25 [工程 J 7]

化合物(8 j)のR<sup>p3</sup>を脱保護して、化合物(9 j)を得る工程である。製造

方法Aの〔工程A 1 3〕と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法K

93



[工程K 1]

化合物(1 k)と化合物(2 k)を置換反応させることにより、化合物(3 k)を得る工程である。製造方法Aの[工程A 2]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程K 2]

- 5 化合物(3 k)と化合物(4 k)を置換反応させることにより、化合物(5 k)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、メタノール、エタノール、1-メチル-2-ピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、または無溶媒で、(3 k)および(4 k)を混合し、  
10 0℃から200℃の温度で反応を行い、化合物(5 k)を得ることができる。

[工程K 3]

化合物(5 k)のクロル化により、化合物(6 k)を得る工程である。製造方法Dの[工程D 7]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程K 4]

- 15 化合物(6 k)に化合物(7 k)を反応させ、化合物(8 k)を得る工程である。製造方法Aの[工程A 6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程K 5]

化合物(8 k)のR<sup>P5</sup>を脱保護して、化合物(9 k)を得る工程である。

- 20 R<sup>P5</sup>の脱保護反応の条件としては、NH基保護基の脱離反応として、一般的に用いられている条件で行うことができる。

例えば、R<sup>P5</sup>がベンジル基の場合、液化アンモニア中で、-78℃から-30℃の反応温度で、リチウム、ナトリウム等の金属を用いて反応を行うことができる。

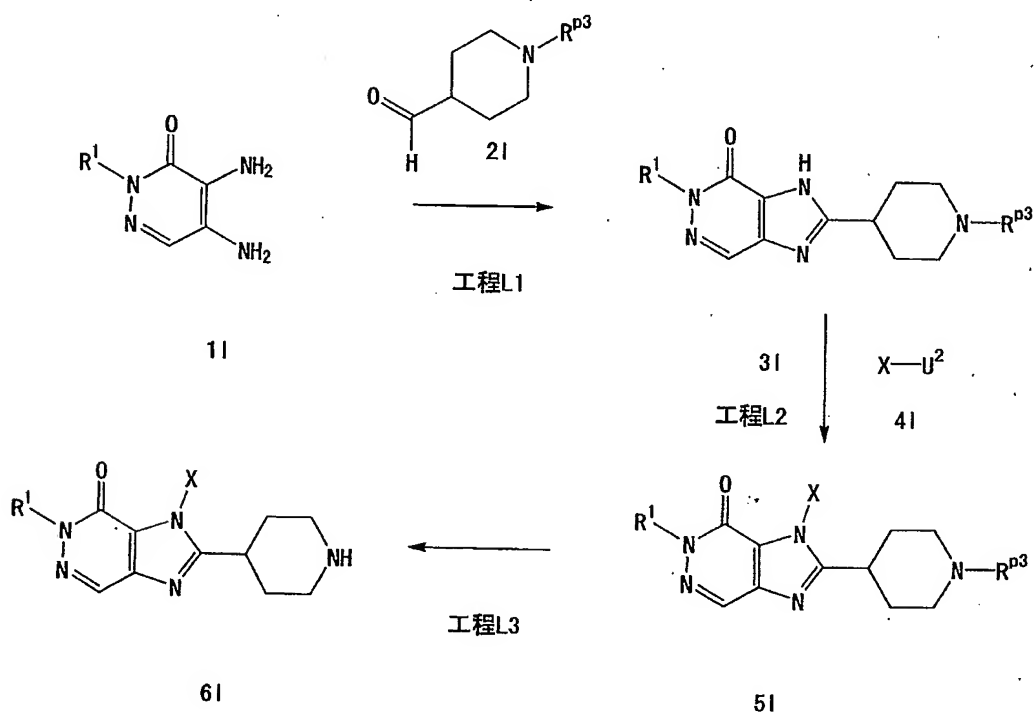
[工程K 6]

- 25 化合物(9 k)と化合物(10 k)を置換反応させ、化合物(11 k)を得る工程である。製造方法Aの[工程A 4]と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程K 7]

化合物(11k)の $R^{p3}$ を脱保護して、化合物(12k)を得る工程である。  
製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

## 製造方法L



5

## [工程L 1]

化合物(11)と化合物(21)を酸化剤の存在下で反応させ、化合物(31)を得る工程である。

酸化剤としては、塩化鉄(III)等の塩を用いることができる。溶媒として  
10 は、メタノール、エタノール、水等を用いることができる。反応温度は20℃から100℃で反応を行うことができる。

こうした反応条件が $N-R^{p3}$ の脱保護を伴う場合、アミノ基を保護反応により再保護する。特に制限される物ではないが、例えば、具体例として、 $Pro^3$ が  
15  $t$ -ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、 $N,N$ -ジメチルホルアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノ

ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸ジ-*t*-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

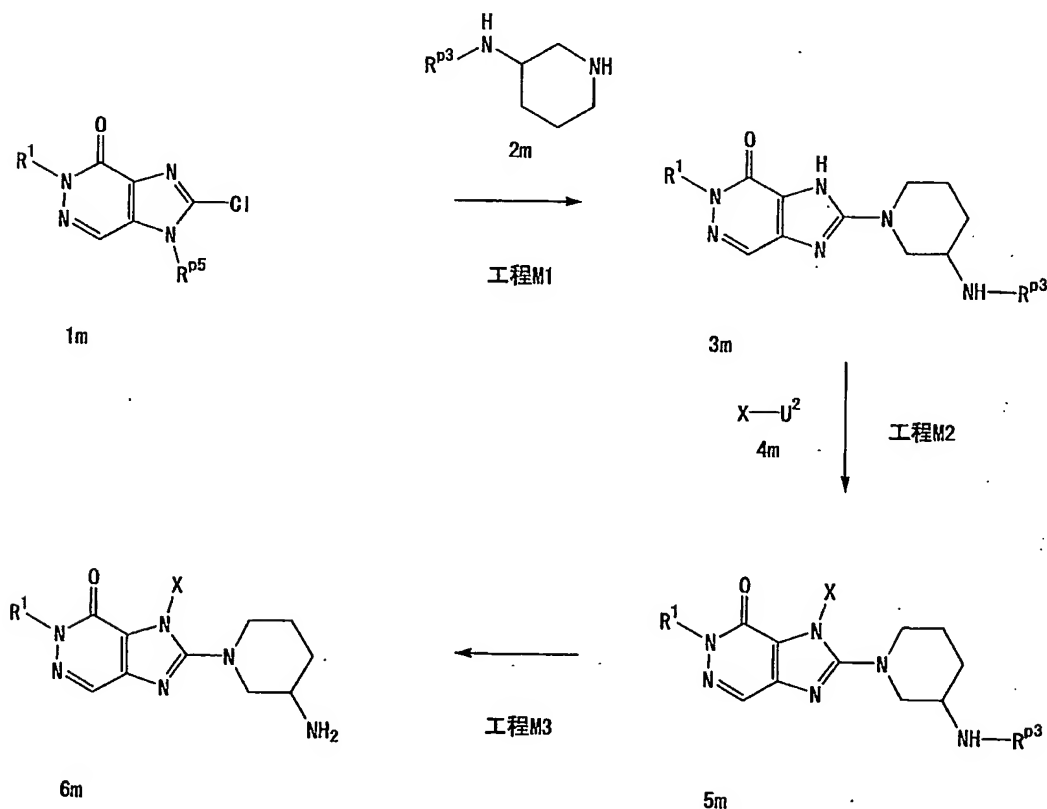
[工程L2]

- 5 化合物(31)と化合物(41)を反応させ、化合物(51)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程L3]

化合物(51)のR<sup>p3</sup>を脱保護して、化合物(61)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

10 製造方法M



[工程M1]

化合物(1m)に化合物(2m)を反応させ、化合物(3m)を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で行うことができる。



## [工程M2]

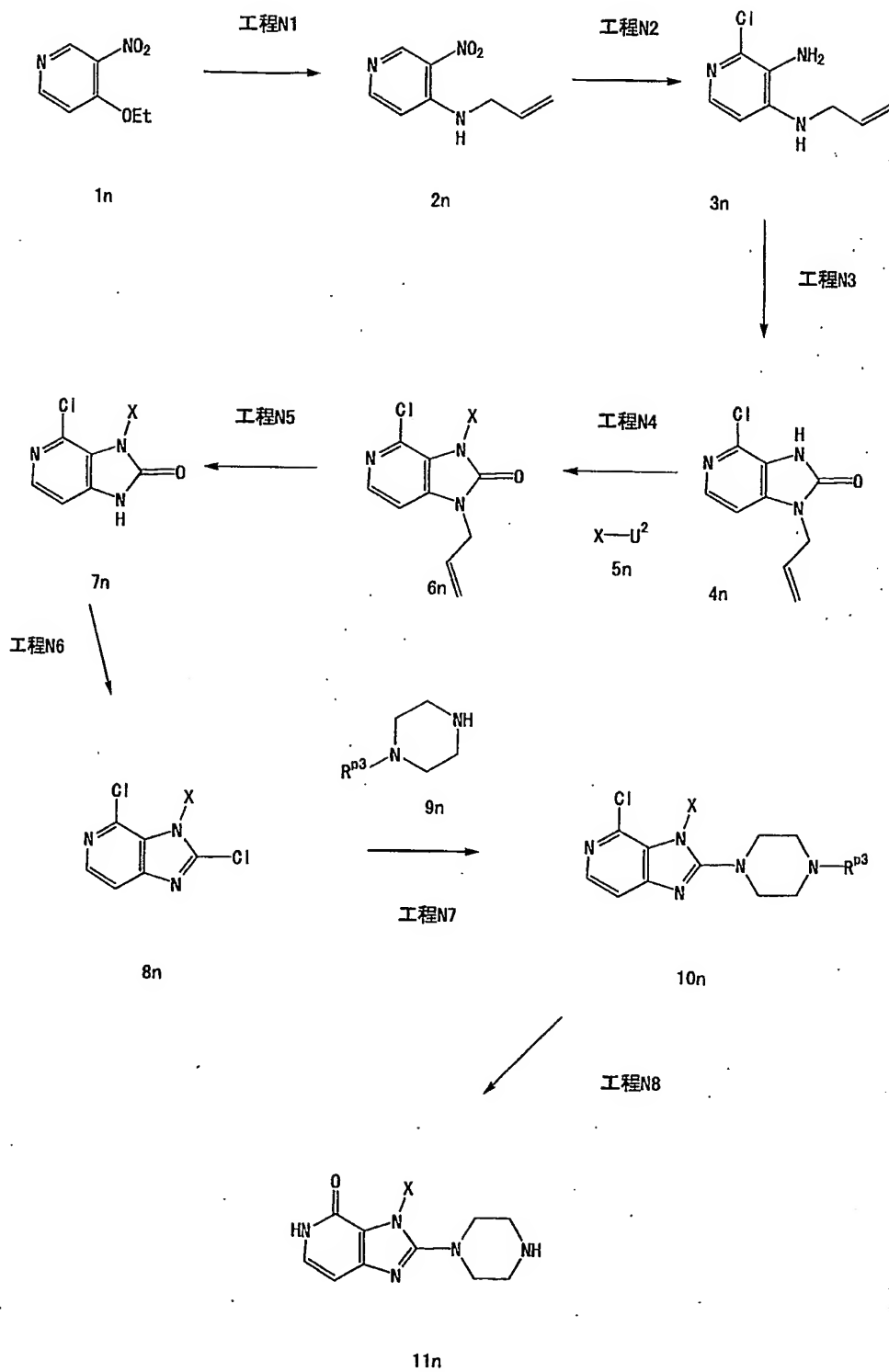
化合物(3m)と化合物(4m)を反応させ、化合物(5m)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程M3]

- 5 化合物(5m)のR<sup>p3</sup>を脱保護して、化合物(6m)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法N

98



## [工程N1]

化合物(1n)にアリルアミンを反応させ、化合物(2n)を得る工程である。

反応温度は20℃から150℃で反応を行うことができる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、水またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。

[工程N2]

- 化合物(2n)をクロル化しながら、還元することにより、化合物(3n)を得る工程である。

還元剤としては、塩化錫等の錫塩を用いることができる。溶媒としては濃塩酸を用いることができる。反応温度は20℃から150℃で反応を行うことができる。

[工程N3]

- 10 化合物(3n)に炭酸N,N'-ジスクシンイミジルを反応させることにより、化合物(4n)を得る工程である。

反応はアセトニトリル、テトラヒドロフラン等の溶媒を用いることができる。反応温度としては、20℃から100℃で行うことができる。

[工程N4]

- 15 化合物(4n)と化合物(5n)を反応させ、化合物(6n)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程N5]

化合物(6n)のアリル基を脱離させて化合物(7n)を得る工程である。

- 20 反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、水等の溶媒中、20℃から100℃で、オスmium酸および過ヨウ素酸ナトリウムを作用させ、化合物(7n)を得ることができる。

[工程N6]

化合物(7n)をクロル化して、化合物(8n)を得る工程である。

- 25 反応条件としては、特に制限されるものではないが、クロル化に一般的に用いられている反応条件で行うことができる。例えば、オキシ塩化リン等の溶媒中、

五塩化リンの試薬を、0℃から150℃の温度で作用させて、化合物(8n)を得ることができる。

[工程N7]

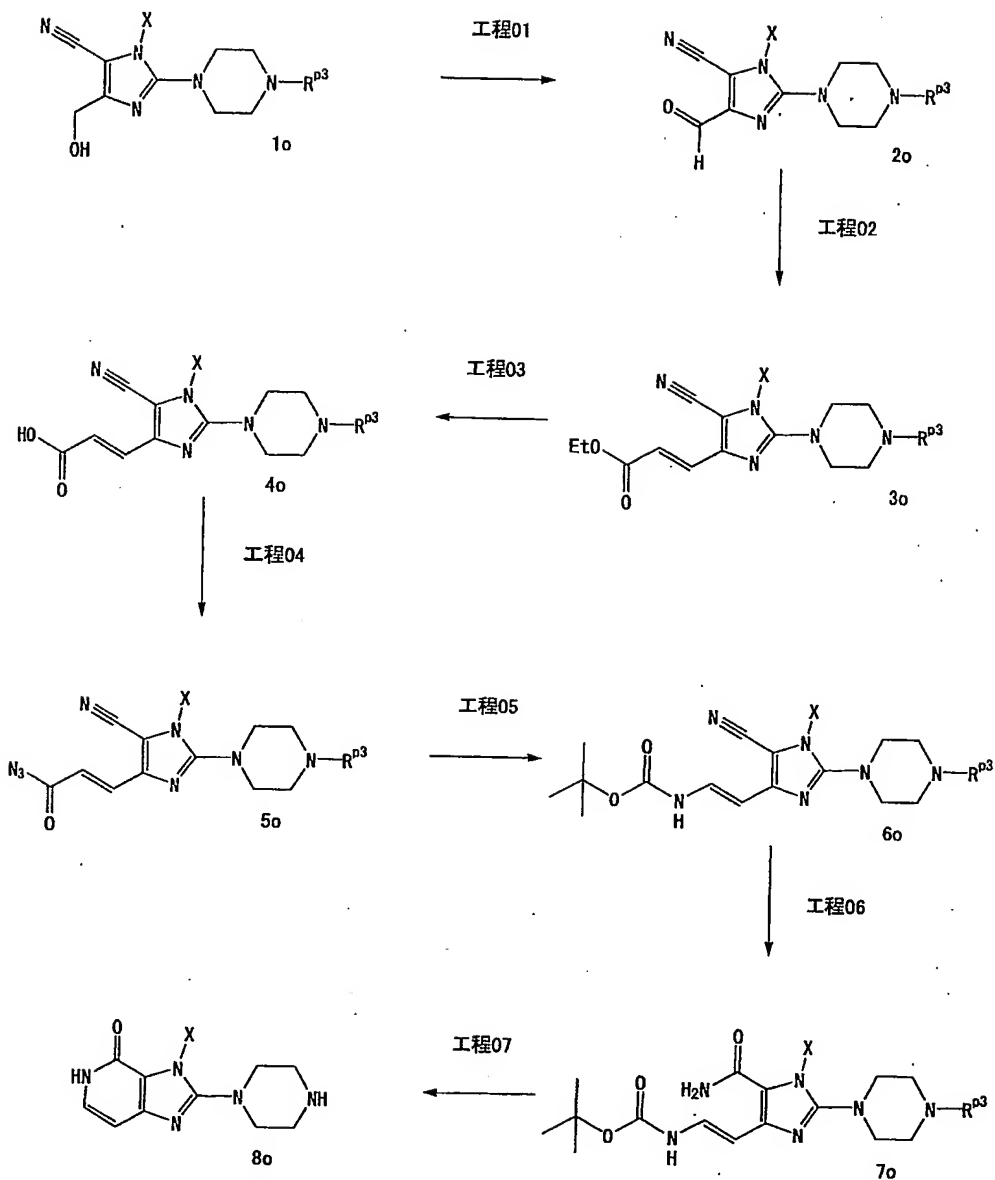
- 化合物(8n)に化合物(9n)を反応させることにより、化合物(10n)  
5 を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程N8]

化合物(10n)のR<sup>p3</sup>を脱保護して、化合物(11n)を得る工程である。  
製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

10 製造方法O

101



## [工程01]

化合物(1o)の水酸基を酸化して、化合物(2o)を得る工程である。製造方法Iの[工程I2]と同様の条件で反応を行うことができる。

## 5 [工程02]

化合物(2o)とジエチルホスホノ酢酸エチルを塩基の存在下で反応させ、化合物(3o)を得る工程である。

塩基としては、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド等を用いる

ことができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、N，N-ジホルムアミド等を用いることができる。反応温度としては、0℃から100℃で反応を行うことができる。

[工程03]

- 5 化合物(3o)のエステルを加水分解して、化合物(4o)を得る工程である。製造方法Cの[工程C16]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程04]

化合物(4o)に塩基の存在下、ジフェニルホスホン酸アジドを反応させ、化合物(5o)を得る工程である。

- 10 反応溶媒としては、トルエン、t-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等を用いることができる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の三級アミンを用いることができる。反応温度としては、-50℃から50℃で反応を行うことができる。

[工程05]

- 15 化合物(5o)を転位させ、化合物(6o)を得る工程である。

反応条件としては、t-ブタノール中で50℃から100℃で行うことができる。

[工程06]

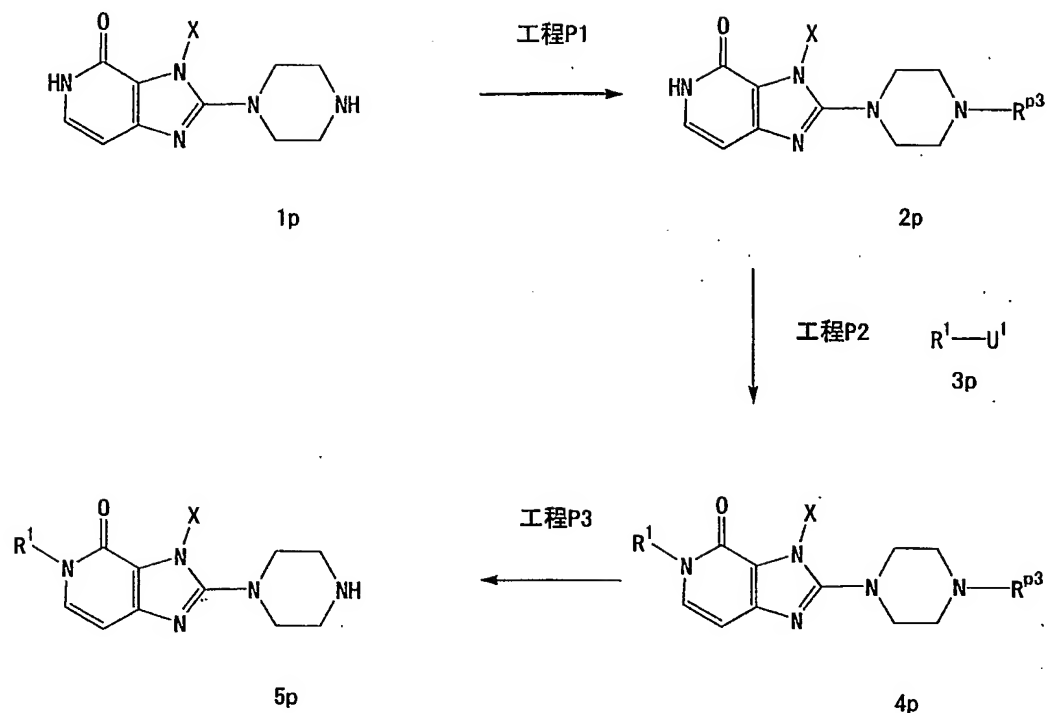
- 20 化合物(6o)のニトリル基を加水分解して、化合物(7o)を得る工程である。製造方法Hの[工程H1]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程07]

化合物(7o)に酸を作用させ、化合物(8o)を得る工程である。

- 25 酸としては、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等を用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、1，4-ジオキサン、水またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。反応温度としては、0℃から50℃で反応を行うことができる。

## 製造方法 P



## [工程 P 1]

化合物 (1 p) を保護して、化合物 (2 p) を得る工程である。

- 5 NH基保護試薬としては、一般的にNH基保護基導入に用いられている試薬を用いることができるが、例えば、具体例として、 $R^{p3}$ が *t*-ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルミアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃
- 10 の温度で、二炭酸ジ-*t*-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる

## [工程 P 2]

化合物 (2 p) と化合物 (3 p) を反応させ、化合物 (4 p) を得る工程である。製造方法Aの [工程 A 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程 P 3]

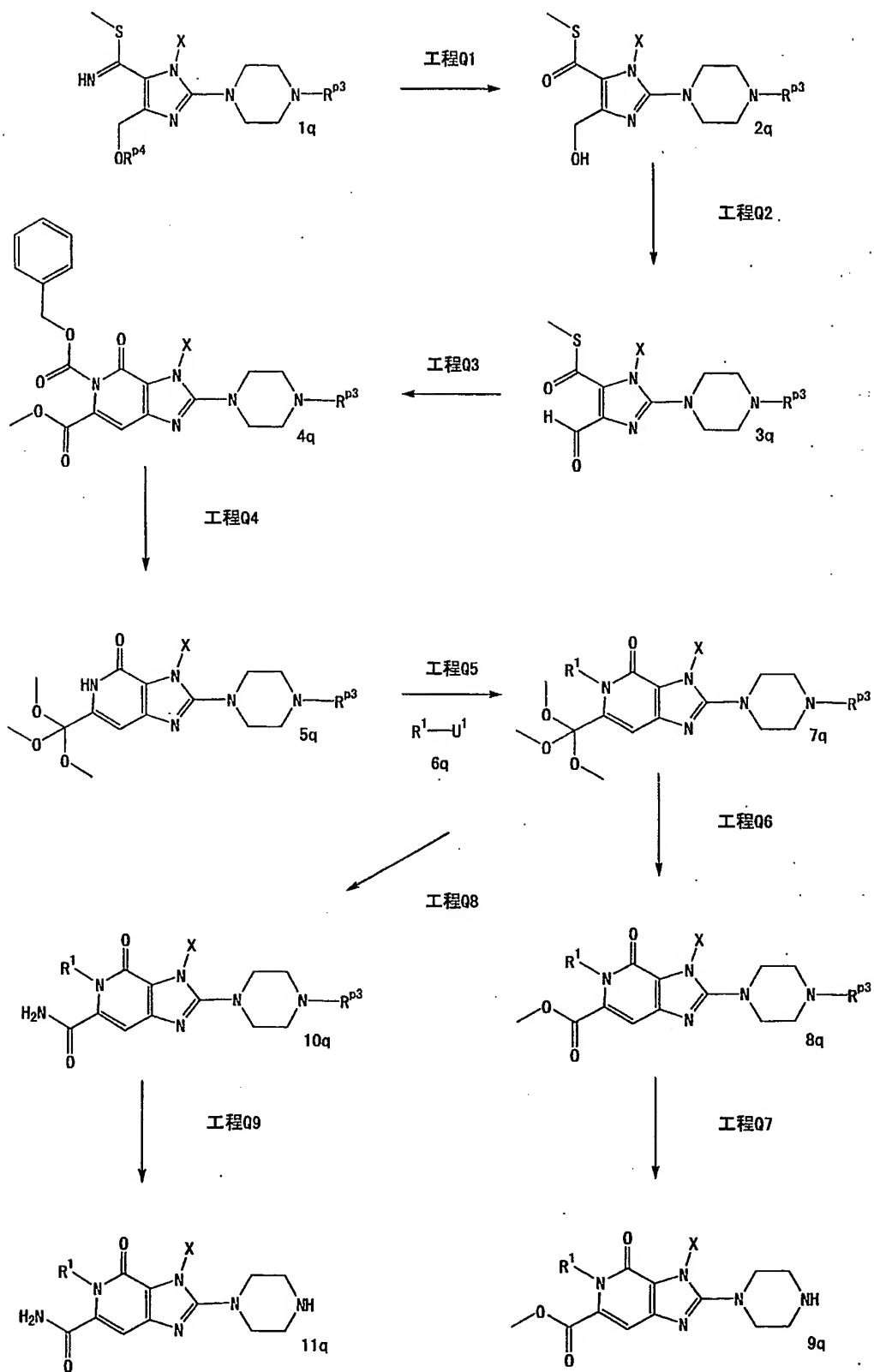
- 15 化合物 (4 p) の  $R^{p3}$  を脱保護して、化合物 (5 p) を得る工程である。製造

方法Aの〔工程A 1 3〕と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法Q



105



## [工程Q 1]

化合物 (1 q) を加水分解して、(2 q) を得る工程である。

- 反応溶媒として、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等を用いることができる。酸としては、塩酸、硫酸等の無機酸を用いることができる。反応温度としては、0℃から100℃で反応を行うことができる。

## [工程Q 2]

化合物 (2 q) の水酸基を酸化して、化合物 (3 q) を得る工程である。製造方法 I の [工程 I 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程Q 3]

- 10 化合物 (3 q) に塩基の存在下、ベンジルオキシカルボニルアミノー (ジメトキシホスホリル) 一酢酸、メチルエステルを反応させ、化合物 (4 q) を得る工程である。

- 塩基としては、水素化ナトリウム、t-ブトキシカリウム、8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン等を用いることができる。溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドを用いることができる。反応温度としては、0℃から100℃で反応を行うことができる。

## [工程Q 4]

化合物 (4 q) にナトリウムメトキシドを反応させ、化合物 (5 q) を得る工程である。

- 20 溶液としてはメタノールを用いることができる。反応温度としては、0℃から80℃で反応を行うことができる。

## [工程Q 5]

化合物 (5 q) と化合物 (6 q) を反応させ、化合物 (7 q) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

- 25 [工程Q 6]

化合物 (7 q) に酸を作用させ、化合物 (8 q) を得る工程である。製造方法

Oの〔工程O7〕と同様の条件で反応を行うことができる。

〔工程Q7〕

化合物(8q)の $R^{p3}$ を脱保護して、化合物(9q)を得る工程である。製造方法Aの〔工程A13〕と同様の条件で反応を行うことができる。

5 〔工程Q8〕

化合物(7q)をアンモニアと反応させ、化合物(10q)を得る工程である。

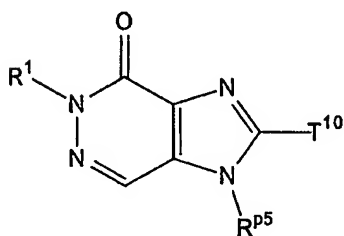
反応溶液としては、メタノール、エタノール、水等を用いることができる。反応温度としては、20℃から150℃で反応を行うことができる。

〔工程Q9〕

10 化合物(10q)の $R^{p3}$ を脱保護して、化合物(11q)を得る工程である。製造方法Aの〔工程A13〕と同様の条件で反応を行うことができる。

下記の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、本発明に係る化合物(I)の合成中間体として、極めて有用である。

下記一般式



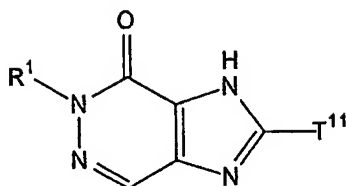
〔式中、 $R^1$ は、前記〔1〕中の定義と同意義である；

$R^{p5}$ は、*t*-ブトキシカルボニルオキシ基、トリチル基または式 $-SO_2NH_2$ を意味する；

$T^{10}$ は、ハロゲン原子または水素原子を意味する。〕で表される化合物もしくは

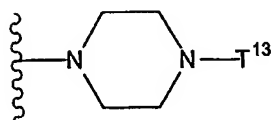
20 その塩またはそれらの水和物。

下記一般式



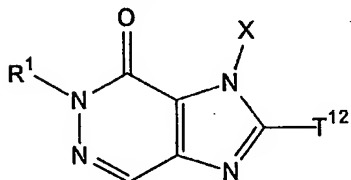
〔式中、R¹は、前記〔1〕中の定義と同意義である；

T¹¹は、ハロゲン原子または式



- 5 で表わされる基を意味する。T¹³は、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基またはホルミル基を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

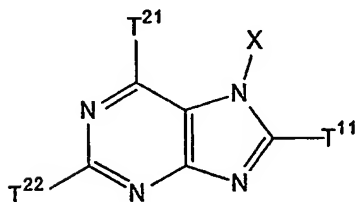
下記一般式



- 10 〔式中、R¹およびXは、前記〔1〕中の定義と同意義である。

T¹²は、ハロゲン原子を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

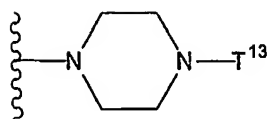
下記一般式



- 15 〔式中、Xは、前記〔1〕中の定義と同意義である。ただしXがベンジル基である場合は除く；

T²¹およびT²²はそれぞれ独立してハロゲン原子を意味する；

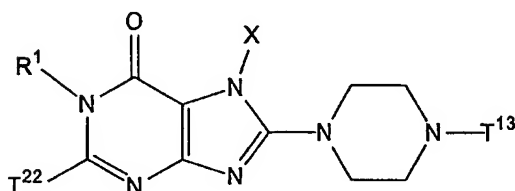
T<sup>11</sup>は、ハロゲン原子または式



で表わされる基を意味する。T<sup>13</sup>は、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基またはホルミル基を意味する。)で表される化合物もしくはその塩

5 またはそれらの水和物。

下記一般式



〔式中、XおよびR<sup>1</sup>は、それぞれ前記〔1〕中の定義と同意義である；

T<sup>22</sup>は、ハロゲン原子を意味する；

10 T<sup>13</sup>は、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基またはホルミル基を意味する。)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

以上が本発明にかかる化合物(I)の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物あるいは溶媒和物を形成  
15 していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を  
阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、  
試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであ  
れば特に限定されないことは言うまでもない。本発明に係る化合物(I)がフリ  
ー体として得られる場合、前記の化合物(I)が形成していてもよい塩またはそ  
20 れらの水和物の状態に常法に従って変換することができる。

本発明に係る化合物(I)が化合物(I)の塩または化合物(I)の水和物と

して得られる場合、前記の化合物（I）のフリー体に常法に従って変換することができる。

また、本発明に係る化合物（I）について得られる種々の異性体（例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体、  
5 等）は、通常分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー（例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等）を用いることにより精製し、単離することができる。

本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、  
10 トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調製剤、防腐剤、抗酸化剤な  
15 どを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。例えば経口製剤を製造するには、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。これらの成分としては例えば、  
20 大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシ

- エチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、
- 10   トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差
- 15   支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩にpH調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。外用剤を製造する際の方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、
- 25   化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級

アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH 調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに

- 5 限定されない。また必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

- 本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を投与する場合、
- 10 その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤などの剤として製剤化し、投与することができる。本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の
- 15 具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。

- 投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差などにより著しく異なるが、通常成人として1日あたり、約0.03－1000mg、好ましくは0.1－500mg、さらに好ましくは0.1－100mgを1日1－数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常約1μg/kg
- 20 －3000μg/kgであり、好ましくは約3μg/kg－1000μg/kgである。

本発明にかかる化合物は、例えば以下の実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであつて、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。



〔製造例〕

製造例 1. 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 5 a) 5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン  
1.0 g、4-ジメチルアミノピリジン 16 mg、二炭酸ジ-t-ブチル 1.6 g、テトラヒドロフラン 5 ml の混合物を室温で一晩攪拌した。さらに二炭酸ジ-t-ブチル 300 mg のテトラヒドロフラン 0.5 ml 溶液を加え室温で3時間攪拌した。反応液に、t-ブチルメチルエーテル 5 ml を加え、氷冷して結晶をろ過し、標記化合物 1.63 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.72 (s, 9H) 3.93 (s, 3H) 8.38 (s, 1H) 8.54 (s, 1H)

- 15 b) 2-クロロ-5-メチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

0℃で窒素の雰囲気下、5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1.68 g およびヘキサクロロエタン 4.15 g のテトラヒドロフラン 300 ml 溶液にリチウムヘキサメチルジシラジド 8.4 ml (1.0 モルテトラヒドロフラン溶液) を1時間かけて滴下し、30分攪拌した。2Nアンモニア水を加え、3時間攪拌した後、反応液を50 ml まで濃縮し、t-ブチルメチルエーテル 20 ml で洗浄し、濃塩酸で酸性にした。沈殿物を濾取し、水 10 ml と t-ブチルメチルエーテル 10 ml で順次洗浄し、標記化合物 1.03 g を得た。

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.45 (s, 9H) 3.72 (s, 3H) 8.33 (s, 1H)

c) 3-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジンを4-オン

窒素の雰囲気下、2-クロロ-5-メチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジンを4-オン 7.72 g をテトラヒドロフラン 400 ml に懸濁させ、トリフェニルホスフィン 14.22 g および 2-ブチン-1-オール 3.85 g を加え、0℃まで冷却した。アゾジカルボン酸 t-ブチル 12.55 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を滴下し、3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にジクロロメタン 50 ml およびトリフルオロ酢酸 50 ml を加え、1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル 400 ml に溶解し、水酸化ナトリウム 5 N 水溶液 200 ml で洗浄した。水層を酢酸エチル 100 ml で抽出し、有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画より、標記化合物 8.78 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.87 (s, 3H) 5.32 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.19 (s, 1H)

d) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジンを2-イル] ピペラジンを1-カルボン酸 t-ブチルエステル

窒素の雰囲気下、3-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジンを4-オン 1.183 g、炭酸カリウム 0.829 g とピペラジンを1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1.395 g に 1-メチル-2-ピロリドン 5 ml を加え、130℃で6時間加熱した。反応液を冷却し、水 50 ml を加え、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層を水 50 ml で2回、塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:4) 溶出分画より、標記化合物 1.

916 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.52 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H)  
3.85 (s, 3H) 5.09 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 1H)

- 5 製造例 2. 4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル  
a) 7-(2-ブチニル)-3-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン

3-メチルキサンチン[CAS No. 1076-22-8]100g、N, N-ジメチルホルムアミド1000mlの混合物に、1-ブロモ-2-ブチン55.3ml、無水炭酸カリウム84.9gを加え、室温にて18時間攪拌した。反応液に1000mlの水を加え、室温で1時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、t-ブチルメチルエーテルにて洗浄し、標記化合物を112g得た。

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.82 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.34 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.2Hz, 2H) 8.12 (s, 1H) 11.16 (br. s, 1H)

b) 7-(2-ブチニル)-8-クロロ-3-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン

- 20 7-(2-ブチニル)-3-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン112gをN, N-ジメチルホルムアミド2200mlに溶解し、N-クロロコハク酸イミド75.3gを加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に2200mlの水を加え、室温で1.5時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、t-ブチルメチルエーテルにて洗浄し、標記化合物を117g得た。

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.78 (t, J=2.0Hz, 3H) 3.30 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.0Hz, 2H) 11.34 (br. s,

1H)

c) 7-(2-ブチニル)-2, 6, 8-トリクロロ-7H-プリン

7-(2-ブチニル)-8-クロロ-3-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-  
2, 6-ジオン 2.52 g、オキシ塩化リン 100 ml の混合物を 120℃にて  
5 14時間攪拌した。反応液を冷却した後、五塩化リン 4.15 グラムを加え、1  
20℃にて24時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去  
し、残渣をテトラヒドロフランに溶解した。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶  
液に注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出、得られた有機層を水、飽和食塩水にて洗浄  
した。得られた有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ  
10 イー（酢酸エチル：ヘキサン=1：3）にて精製し、標記化合物を2.40 g 得  
た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 5.21 (q, J=2.4Hz, 2H)

d) 4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イ  
15 ル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

7-(2-ブチニル)-2, 6, 8-トリクロロ-7H-プリン 2.4 g、炭  
酸水素ナトリウム 1.46 g、ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステ  
ル 2.43 g、アセトニトリル 45 ml の混合物を室温で2時間20分攪拌した。  
さらに炭酸水素ナトリウム 0.73 g、ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチ  
20 ルエステル 1.21 g を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水  
で抽出し、有機層を1N塩酸で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し  
た。残渣をジエチルエーテルでトリチュレートし、結晶をろ過、ジエチルエーテ  
ルで洗い、白色の固体として標記化合物 3.0 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

25 δ 1.42 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.48-3.55 (m, 4H) 3.57-3.63 (m, 4H) 4.89  
(q, J=2Hz, 2H)

[実施例]

実施例 1. [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

- 5 a) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

7-ベンジルキサンチン 8.66 g を N, N-ジメチルホルムアミド 300 ml に溶解し、水素化ナトリウム 1.57 g、クロロメチルピバレート 7.7 ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で  
10 洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 1:1 溶出分画より、標記化合物 2.66 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.18 (s, 9H) 5.45 (s, 2H) 6.06 (s, 2H) 7.34-7.39 (m, 5H) 7.58 (s, 1H) 8.18  
15 (s, 1H).

b) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 2.66 g を N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.6 g、ヨウ化メチル  
20 1 ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をトルエンでトリチュレーションし、標記化合物 2.16 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

25 δ 1.18 (s, 9H) 3.41 (s, 3H) 5.49 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.26-7.39 (m, 5H) 7.57 (s, 1H).

c) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 2. 3

- 5 49 g を酢酸 1.00 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 1 g を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮し、標記化合物 1. 871 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.19 (s, 9H) 3.48 (s, 3H) 6.17 (s, 2H) 7.83 (s, 1H).

- 10 d) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

- 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 1. 60 g、2-クロ  
15 ロフェニルボロン酸 1. 83 g、酢酸銅 (II) 1. 5 g を N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に懸濁し、ピリジン 3 ml を加え、室温にて 3 日間攪拌した。  
反応液をシリカゲルを充填したショートカラムにてろ過し、ろ液を酢酸エチルにて希釈した。有機層を 1 N-塩酸、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をエーテルに懸濁し、ろ過した。  
20 ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサノン-酢酸エチル (3 : 2) 溶出分画より、標記化合物 724 mg を得た。

e) 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエス

- 25 テル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル

ー2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチル  
 エステル 724 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 15 ml に懸濁し、N-クロ  
 ロコハク酸イミド 760 mg を加えた。反応液を終夜攪拌し、反応液を酢酸エ  
 チルにて希釈し、水、1 N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、  
 5 ろ過、ろ液を濃縮し、2, 2-ジメチルプロピオン酸 [8-クロロ-7-(2-  
 クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラ  
 ヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 764 mg を得た。このものをピペラジ  
 ン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 4 g と混合し、150°C に加熱した。  
 3 時間攪拌し、反応混合物に酢酸エチル、水を加え、分液した。有機層を 1 N-  
 10 塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣  
 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3 :  
 2) 溶出分画より、標記化合物 724 mg を得た。

f) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2,  
 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボ  
 ン酸 t-ブチルエステル  
 15

4-[7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオ  
 キシメチル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ  
 -1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル  
 をメタノール 10 ml、テトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、水素化ナトリウ  
 20 ム 200 mg を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸  
 エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃  
 縮した。残渣をエーテルに懸濁し、ろ過し、標記化合物 450 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sup>6</sup>)

δ 1.35 (s, 9H) 3.04 (s, 3H) 3.06-3.12 (m, 4H) 3.17-3.22 (m, 4H) 7.48 (dt,  
 25 J=1.6, 7.6Hz, 1H) 7.53 (dt, J=2.0, 7.6Hz, 1H) 7.63 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H)  
 7.65 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H).

g) 4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (g-1)、および

4-[2, 6-ジクロロ-7-(2-クロロフェニル)-7H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (g-2)

4-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 78 mg をオキシ塩化リン 3 ml に溶解し、120°C にて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン 1 ml に溶解した。

10 このものを二炭酸ジ- t-ブチル 50 mg、テトラヒドロフラン 1 ml、炭酸水素ナトリウム 100 mg、水 0.5 ml の懸濁液中に注ぎ、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2) 溶出分画より、4-[2, 6-ジクロロ-7-(2-クロロフェニル)-7H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 16 mg を、ヘキサン-酢酸エチル (1:9) 溶出分画より、4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 10 mg 得た。

20 h) [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 10 mg、グリコール酸エチルエステル 10 mg を N-メチルピロリドン 0.2 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg を加え、室温にて 2



時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに溶解し、1 N-塩酸で洗浄し、4-[7-(2-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニルメトキシ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 24 mg を得た。このもの 8 mg をトリフルオロ酢酸

5 に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 2.11 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 447 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 2. 4-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

10

4-[7-(2-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニルメトキシ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 16 mg をメタノール 0.4 ml、5 N

15 -水酸化ナトリウム水溶液 0.1 ml を加え、室温にて 2 時間放置した。反応液に 1 N-塩酸を加え、酸性にして酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 2.45 mg を得た。

20 MS  $m/e$  (ESI) 419 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 3. 7-(2-クロロフェニル)-2-シクロブチルオキシ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン

a) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル] メチル エステル

25

7-ベンジルキサンチン 9.54 g を N,N-ジメチルホルムアミド 250 ml

1に溶解し、炭酸カリウム17 g、クロロメチルピバレート14.2 mlを加え、50°Cで終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル3:2溶出分画より、標記化合物12:8 gを得た。

b) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロプリン-1-イル] メチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロプリン-1-イル] メチル エステルを用いて実施例1 c)と同様に処理し、標記化合物を得た。

c) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロプリン-1-イル] メチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロプリン-1-イル] メチルエステルを用いて、実施例1 d)と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.16 (s, 9H) 1.22 (s, 9H) 5.99 (s, 2H) 6.19 (s, 2H) 7.42-7.52 (m, 3H) 7.58-7.61 (m, 1H) 7.73 (s, 1H)

d) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1, 3-ビス-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7

ーテトラヒドロプリン-1-イル] メチルエステルを用いて実施例 1 e) と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.16 (s, 9H) 1.23 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 3.20-3.35 (m, 4H) 3.32-3.37 (m, 5 4H) 5.92 (s, 2H) 6.09 (s, 2H) 7.41-7.49 (m, 2H) 7.52-7.57 (m, 2H)

e) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[7-(2-クロロフェニル)-1, 3-ビス-(2, 2-ジメチルプロ  
10 ピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 2.227 g をテトラヒドロフラン 10 ml、メタノール 20 ml に溶解し、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデカ-7-エン 0.518 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。1N-塩酸を加え、析出した固体をろ過、乾燥し、標記化  
15 合物 1.025 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.16 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 3.22-3.24 (m, 4H) 3.33-3.35 (m, 4H) 5.90 (s, 2H) 7.43-7.47 (m, 2H) 7.51-7.57 (m, 2H) 8.71 (br, 1H)

f) 7-(2-クロロフェニル)-2-シクロブチルオキシ-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン

4-[7-(2-クロロフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.3 ml に溶解し、プロモシクロブタン 0.05 ml、炭酸カリウム 20 mg を加え、50°C にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水にて洗浄した。有機層を濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、  
25

水素化ナトリウム 5 mg を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を 1 N-塩酸で中和し、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1% トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物

5 1.89 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 375 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 4. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]フェニル酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

10 a) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル

2,2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル 1.871 g を N,N-ジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.5 g、2-ブチニルブロマイド 0.7 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1 N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル（3:2）溶出分画より、標記化合物 2.12 g を得た。

20 b) 7-(2-ブチニル)-1-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステルを用いて、実施例 1 f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

25  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ).

$\delta$  1.91 (t,  $J=2.4$ Hz, 3H) 3.39 (s, 3H) 5.10 (s, 2H) 7.93 (s, 1H) 10.62 (s,

1H).

c) 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸  
t-ブチルエステル

- 5 7-(2-ブチニル)-1-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオンを用いて、実施例 1 e) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.48 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.37 (s, 3H) 3.37-3.39 (m, 4H) 3.58-3.60 (m, 4H) 4.87 (s, 2H) 9.68 (s, 1H).

- 10 d) 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジ  
ン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] フェニル  
酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t

- 15 -ブチルエステル 8 mg、2-ブロモフェニル酢酸メチルエステル 10 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.2 ml に溶解し、炭酸カリウム 10 mg を加え、  
50°C にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、1N-塩酸にて洗浄し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を  
20 逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% ト  
リフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 1.07 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 451 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 5. 7-(2-ブチニル)-2-シクロヘキシルオキシ-1-メチル-  
8-(ピペラジーン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフル  
オロ酢酸塩

- 25 実施例 4 d) において、2-ブロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりにヨードシクロヘキサンを用いて実施例 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 385 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 6. 7-(2-ブチニル)-2-(2-ブトキシ)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 5 実施例 4 d)において、2-ブロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりに2-ブロモブタンを用いて実施例 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 359 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 7. 7-(2-ブチニル)-2-シクロペンチルオキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフル

#### 10 オロ酢酸塩

実施例 4 d)において、2-ブロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりにプロモシクロペンタンを用いて実施例 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 371 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 15 実施例 8. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ブタン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 d)において、2-ブロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりに2-ブロモブタン酸エチルを用いて実施例 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 417 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 20 実施例 9. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]プロピオン酸エチルエステル

- 25 実施例 4 d)において、2-ブロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりに2-ブロモプロピオン酸エチルを用いて実施例 4 と同様に処理し、標記トリフルオロ酢酸塩を得た。このものをNH-シリカゲル (アミノ基で表面処理をされたシリカゲル: 富士シリシア化学製 NH-DM2035) を用いてクロマトグラフィ

一精製し、酢酸エチル-メタノール (20 : 1) 溶出分画より標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 404 ( $MH^+$ )

実施例 10. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] プ

5 ロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、2-ブロモプロピオン酸エチルエステル 10 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.2 ml に溶解し、炭酸カリウム 10 mg を加え、
- 10 50°C にて終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、1N-塩酸にて洗浄し、有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-(1-カルボキシエトキシ)-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを得た。このものをエタノール 0.4 ml に溶解し、5N-水酸化ナトリウム水溶液 0.1 ml を加え、室
- 15 温にて 3 時間撹拌した。1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 3.37 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 375 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

20 実施例 11. 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (a-1)、および
- 25 4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (a-2)

- 4- [7- (2-ブチニル) -1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 5. 127 g をオキシ塩化リン 75 ml に溶解し、120℃にて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解した。このものを二炭酸ジ- t-ブチル 7 g、テトラヒドロフラン 50 ml、炭酸水素ナトリウム 100 g、水 200 ml の懸濁液中に注ぎ、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1) 溶出分画より、4- [7- (2-ブチニル) -2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1. 348 g [<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (s, 9H) 1.87 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.64 (m, 8H) 4.81 (q, J=2.4Hz, 2H)] を、ヘキサン-酢酸エチル (1:9) 溶出分画より、4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル [<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.42-3.44 (m, 4H) 3.59-3.62 (m, 4H) 3.73 (s, 3H) 4.93 (q, J=2.4Hz, 2H)] 1. 238 g 得た。
- b) 7- (2-ブチニル) -2-メトキシ-1-メチル-8- (ピペラジン-1-イル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩
- 4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg をメタノール 0. 2 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0. 1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 1. 72 mg を得た。



MS  $m/e$  (ESI) 317 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 1 2. 7-(2-ブチニル)-2-エトキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン

- 実施例 1 1b) でメタノールを用いる代わりにエタノールを用いて実施例 1 1 と同様に処理し、標記トリフルオロ酢酸塩を得た。このものをNH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール (20 : 1) 溶出分画より標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

- $\delta$  1.42 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H) 1.82 (t,  $J=2.4$ Hz, 3H) 3.02-3.06 (m, 4H) 3.40-3.42 (m, 4H) 3.46 (s, 3H) 4.51 (q,  $J=7.2$ Hz, 2H) 4.90 (q,  $J=2.4$ Hz, 2H).

MS  $m/e$  (ESI) 331 ( $MH^+$ )

実施例 1 3. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エチルエステル

- 15 実施例 1 4. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸  
 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸  $t$ -ブチルエステルを用い、エタノールの代わりに2-ヒドロキシ酢酸エチルエステルを用いて実施例 1 1 と同様に処理し、[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩と、[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩 [MS  $m/e$  (ESI)  
 25 361 ( $MH^+-CF_3COOH$ )] を得た。[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオ

キシ] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩は、NH-シリカゲルを用いて  
クロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール (20 : 1) 溶出分画より  
[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イ  
ル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エチルエステル

5  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.29 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.02-3.06 (m, 4H) 3.38-3.41 (m, 4H) 3.55 (s, 3H) 4.22 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.90 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 5.03 (s, 2H); MS  $m/e$  (ESI) 389 ( $\text{MH}^+$ )] を得た。

実施例 15. 7-(2-ブチニル)-2-(2-メトキシエトキシ)-1-メ  
チル-8-(ピペラジーン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン ト

#### 10 リフルオロ酢酸塩

実施例 13 において、2-ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりに2-メト  
キシエタノールを用いて実施例 13 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 361 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

15 実施例 16. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピ  
ペラジーン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] シ  
クロプロパンカルボン酸エチルエステル

実施例 13 において、2-ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりに1-ヒド  
ロキシシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを用いて実施例 13 と同様に処  
理し標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。このものをNH-シリカゲルを用  
20 いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール (20 : 1) 溶出分画  
より標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.19 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.39-1.42 (m, 2H) 1.67-1.71 (m, 2H) 1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.37-3.40 (m, 4H) 3.49 (s, 3H) 4.14 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H)  
25 4.90 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 415 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 17. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]シクロプロパンカルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 20 mg、1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸エチルエステル 20 mg を N-メチルピロリドン 0.2 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg を加えた。室温にて終夜攪拌し、反応液に 1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-(1-エトキシカルボニルシクロプロピルオキシ)-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 63 mg を得た。このものをエタノール 0.4 ml、5N-水酸化ナトリウム水溶液 0.1 ml に溶解し、50°C にて終夜攪拌した。反応液に 1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-(1-カルボキシシクロプロピルオキシ)-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 22 mg を得た。このもの 11 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 1.64 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 387 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 18. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]シクロプロパンカルボン酸アミド トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-(1-カルボキシシクロプロピルオキシ)-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペ

- ラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 11 mg をテトラヒドロフラン 1 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.05 ml、クロロ炭酸エチル 0.05 ml を加え室温にて 15 分攪拌した。20%アンモニア水 0.1 ml を加え、室温にて 15 分攪拌し、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、
- 5 残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 1.18 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 386 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 実施例 19. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(2-オキシテトラヒ  
 10 ドロフラン-3-イルオキシ)-8-(ピペラジーン-1-イル)-1,7-ジヒ  
ドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 13 において、2-ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりに 3-ヒドロキシジヒドロフラン-2-オンを用いて実施例 13 と同様に処理し、標記化合物を得た。

- 15 MS  $m/e$  (ESI) 387 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 20. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-フェノキシ-8-(ピ  
ペラジーン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸  
塩

- 20 実施例 13 において、2-ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりにフェノールを用いて実施例 13 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 379 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 21. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペ  
ラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] 酢酸エチル  
エステル トリフルオロ酢酸塩

- 25 実施例 13 において、2-ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりに 2-(t-ブトキシカルボニル)酢酸エチルエステルを用いて実施例 13 と同様に処理し、

標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 373 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 22. 7-(2-ブチニル)-1, 2-ジメチル-8-(ピペラジニ-  
1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 5 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-  
-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジニ-1-カルボン酸 t-ブチ  
ルエステル 8 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 2 mg をジオ  
キサン 0. 2 ml に溶解し、メチルジンククロリド (1. 5 モルテトラヒドロフ  
ラン溶液) 0. 2 ml を加え、50°C にて 0. 5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、
- 10 残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグ  
ラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0. 1% トリフルオロ酢酸含有) を用  
いた。) にて精製し、標記化合物 4. 56 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 301 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 23. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-ブチル-8-(ピペラ  
ジニ-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 15 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-  
-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジニ-1-カルボン酸 t-ブチ  
ルエステル 8 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 2 mg をジオ  
キサン 0. 2 ml に溶解し、ブチルマグネシウムクロリド 0. 5 ml (2. 0 モ  
ルジエチルエーテル溶液) と塩化亜鉛 2 ml (0. 5 モルテトラヒドロフラン  
溶液) をあらかじめ混合した溶液 0. 3 ml を加え、50°C にて 5 時間攪拌し  
た。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相  
系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0. 1% トリフ  
ルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 3. 38 mg を得た。

- 25 MS  $m/e$  (ESI) 343 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 24. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-ベンジル-8-(ピペ

ラジシン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩  
 ベンジルマグネシウムクロリド 0.5 ml (2.0 モルジエチルエーテル溶  
 液) と塩化亜鉛 2 ml (0.5 モルテトラヒドロフラン溶液) をあらかじめ  
 混合した溶液を用いて実施例 23 と同様に処理し、標記化合物を得た。

5 MS *m/e* (ESI) 377 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 25. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(2-フェニルエチル)-  
8-(ピペラジシン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフ  
ルオロ酢酸塩

フェネチルマグネシウムクロリド 0.5 ml (2.0 モルジエチルエーテル  
 10 溶液) と塩化亜鉛 2 ml (0.5 モルテトラヒドロフラン溶液) をあらかじ  
 め混合した溶液を用いて実施例 23 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 391 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 26. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-フェニル-8-(ピペ  
ラジシン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

15 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-  
 ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジシン-1-カルボン酸 t-ブチ  
 ルエステル 10 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 2 mg、フ  
 ェニルトリブチルスズ 20 mg をジオキサソ 0.2 ml に溶解し、80℃にて5  
 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。

20 残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.  
 1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 4.62 mg を  
 得た。

MS *m/e* (ESI) 363 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 27. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-アミノ-8-(ピペラ  
ジシン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩  
 25 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-

- ージヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を 20%アンモニア水溶液 0.2 ml に溶解し、80℃にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 3.82 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 302 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 28. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-メチルアミノ-(8-ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

#### 10 酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を 40%メチルアミン水溶液 0.2 ml に溶解し、80℃にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。
- 15 残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 6.95 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 316 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 実施例 29. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-ジメチルアミノ-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を 40%ジメチルアミン水溶液 0.2 ml に溶解し、80℃にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 6.95 mg を得た。
- 25

1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物6.95mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.82 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 2.83 (s, 6H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.39-3.42 (m, 4H)

5 3.56 (s, 3H) 4.90 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 330 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例30. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

10 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル10mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15mlに溶解し、グリシンエチルエステル 塩酸塩15mg、トリエチルアミン50 $\mu$ lを加えた。80℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残

15 渣をトリフルオロ酢酸0.40mlに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物7.60mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 388 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

20 実施例31. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]酢酸トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル6mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15mlに溶解し、グリシン

25 nt-ブチルエステル 塩酸塩15mg、トリエチルアミン50 $\mu$ lを加えた。



80℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸0.40mlに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物2.36mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 360 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例32 [N-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキシ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]メチルアミノ]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

- 10 実施例30において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりにN-メチルグリシンエチルエステル 塩酸塩を用いて実施例30と同様に処理し、標記化合物2.06mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 402 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 15 実施例33. (S)-1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキシ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例30において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりにL-プロリンメチルエステル 塩酸塩を用いて実施例30と同様に処理し、標記化合物1.35mgを得た。

- 20 MS  $m/e$  (ESI) 414 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例34. [N-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキシ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]メチルアミノ]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

- 25 実施例30において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりにN-メチルグリシン t-ブチルエステル 塩酸塩を用いて実施例30と同様に処理し、標記化合物3.16mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 374 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 35. (R) - 1 - [ 7 - ( 2 - ブチニル ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル ]  
ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

- 5 実施例 30 において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりに D - プロリンメチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 0.74 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 414 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 10 実施例 36. 2 - [ 7 - ( 2 - ブチニル ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルアミノ ]  
プロピオン酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 30 において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりに D L - アラニンメチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 1.20 mg を得た。

- 15 MS  $m/e$  (ESI) 388 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 37. 2 - [ 7 - ( 2 - ブチニル ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルアミノ ] - 2 - メチルプロピオン酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

- 20 実施例 30 において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりに 2 - アミノイソブチル酸メチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 1.18 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 402 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 25 実施例 38. (S) - 2 - [ 7 - ( 2 - ブチニル ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルアミノ ] プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 30 において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりに L -

アラニンエチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 2.38 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 402 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 実施例 39. (S)-2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 30 において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりに L-アラニン t-ブチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 0.76 mg を得た。

- 10 MS  $m/e$  (ESI) 374 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 40. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]ロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

- 15 実施例 30 において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりに  $\beta$ -アラニンエチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 0.85 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 402 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 実施例 41. 7-(2-ブチニル)-2-(2-エトキシエチルアミノ)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 20 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 10 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、2-エトキシエチルアミン 20  $\mu$ l を加えた。80°C にて 12 時間攪拌した後、窒素
- 25 ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラ

フィー（アセトニトリル－水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物6.95mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 374 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 5 実施例42. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(モルホリン-4-イル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例41において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにモルホリンを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物7.31mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 372 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 10 実施例43. 2-ベンジルアミノ-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例41において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにベンジルアミンを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物8.40mgを得た。

- 15 MS  $m/e$  (ESI) 392 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例44. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

- 20 実施例41において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにイソニコチン酸エチルエステルを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物7.43mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 442 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 25 実施例45. 2-(N-ベンジルメチルアミノ)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例41において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにN-メチル

ベンジルアミンを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 2. 3 8 m g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 406 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

5 実施例 4 6. 7-(2-ブチニル)-2-(4-クロロベンジルアミノ)-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン  
トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 1 において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりに4-クロロベンジルアミンを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 2. 8 4 m g を得た。

10 MS  $m/e$  (ESI) 426 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 4 7. 7-(2-ブチニル)-2-(4-メトキシベンジルアミノ)-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン  
トリフルオロ酢酸塩

4-メトキシベンジルアミンを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物  
15 3. 7 7 m g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 422 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 4 8. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(2-フェニルエチル  
アミノ)-8-(ピペラジニン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン  
トリフルオロ酢酸塩

20 実施例 4 1 において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにフェネチルアミンを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 2. 7 0 m g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 406 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 4 9. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-[N-(2-フェニル  
エチル) メチルアミノ]-8-(ピペラジニン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプ  
25 リン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 1 において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにN-メチル

フェネチルアミンを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 2. 17 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 420 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 5 実施例 50. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 41 において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにニペコチン酸エチルエステルを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 2. 93 mg を得た。

- 10 MS  $m/e$  (ESI) 442 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 51. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 15 実施例 41 において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりに2-アミノメチルピリジンを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 1. 62 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 393 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 20 実施例 52. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] ピペリジン-2-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 41 において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにピペコリン酸エチルエステルを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 0. 97 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 442 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 25 実施例 53. (S)-1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]

ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 1 において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにL-プロリン- $\gamma$ -ブチルエステルを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 4. 0 7 mg を得た。

5 MS  $m/e$  (ESI) 400 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 5 4. 7-(2-ブチニル)-2-ジエチルアミノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

10 実施例 4 1 において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにジエチルアミンを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 2. 2 4 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 358 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 5 5. 7-(2-ブチニル)-2-(N-エチルメチルアミノ)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

15 実施例 4 1 において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにN-エチルメチルアミンを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 3. 2 7 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 344 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

20 実施例 5 6. (R)-1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキシノ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 1 において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりに (R)-ニコチン酸エチルエステルを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 0. 8 7 mg を得た。

25 MS  $m/e$  (ESI) 442 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 5 7. (S)-1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキシノ

－8－（ピペラジン－1－イル）－6，7－ジヒドロ－1H－プリン－2－イル]

ピペリジン－3－カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 41 において、2－エトキシエチルアミンを用いる代わりに（L）－ニ  
ペコチン酸エチルエステルを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 2.

5 94 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 442 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 58. [N－[7－（2－ブチニル）－1－メチル－6－オキソ－8－

（ピペラジン－1－イル）－6，7－ジヒドロ－1H－プリン－2－イル] メチ

ルアミノ] アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

10 実施例 41 において、2－エトキシエチルアミンを用いる代わりにメチルアミ  
ノアセトニトリルを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 1. 00 mg  
を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 355 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 59. 7－（2－ブチニル）－2－イソプロピルアミノ－1－メチル－

15 8－（ピペラジン－1－イル）－1，7－ジヒドロプリン－6－オン トリフル  
オロ酢酸塩

4－[7－（2－ブチニル）－2－クロロ－1－メチル－6－オキソ－6，7  
－ジヒドロ－1H－プリン－8－イル] ピペラジン－1－カルボン酸 t－ブチ  
ルエステル 6 mg を 1－メチル－2－ピロリドン 0. 15 ml に溶解し、イソプ  
20 ロピルアミン 50  $\mu$  l を加えた。60℃にて5時間攪拌した後、窒素ガスを吹き  
付けて反応液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸 0. 40 ml に溶解し、窒素  
ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセト  
ニトリル－水系移動相（0. 1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、  
標記化合物 2. 28 mg を得た。

25 MS  $m/e$  (ESI) 344 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 60. 7－（2－ブチニル）－1－メチル－8－（ピペラジン－1－イ



ル) - 2 - (ピリジン-2-イルアミノ) - 1, 7-ジヒドロプリン-6-オン  
トリフルオロ酢酸塩

- 4 - [7 - (2-ブチニル) - 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、2-アミノピリジン 50  $\mu$ l を加えた。110°C にて 12 時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0.10 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 379 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 61. 7 - (2-ブチニル) - 1-メチル-2-フェニルアミノ-8 - (ピペラジン-1-イル) - 1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4 - [7 - (2-ブチニル) - 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、アニリン 100  $\mu$ l を加えた。110°C にて 12 時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 3.23 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 378 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

- 実施例 62. 1 - [7 - (2-ブチニル) - 1-メチル-6-オキソ-8 - (ピペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] ピペラジン-3-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

4- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、ニペコチン酸エチルエステル 20  $\mu$  l を加えた。80℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をエタノール 0.20 ml、5N-水酸化ナトリウム水溶液 0.20 ml に溶解した。室温にて5時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 1.92 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 414 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 63. (R) - 1 - [7- (2-ブチニル) - 1-メチル-6-オキソ-8- (ピペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

4- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、D-ブロリンメチルエステル 塩酸塩 15 mg、トリエチルアミン 50  $\mu$  l を加えた。80℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をエタノール 0.20 ml、5N-水酸化ナトリウム水溶液 0.20 ml に溶解した。室温にて5時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 3.42 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 400 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 6 4. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジシン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 6 3 において、D-プロリンメチルエステル 塩酸塩を用いる代わりに

- 5 D L-アラニンメチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 6 3 と同様に処理し、標記化合物 1. 12 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 374 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 6 5. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジシン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イルメチルオキシ)-1, 7-ジヒドロプリン-6

- 10 -オン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジシン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0. 15 ml に溶解し、ピリジン-2-イルメタノール 25  $\mu$  l、水素化ナトリウム 5 mg を加えた。室温にて

15 5 時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0. 40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0. 1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0. 58 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 394 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 20 実施例 6 6. 7-(2-ブチニル)-2-イソプロポキシ-1-メチル-8-(ピペラジシン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジシン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0. 15 ml に溶解し、イソプロパノール 0. 10 ml、水素化ナトリウム 5 mg を加えた。室温にて 5 時間攪
- 25

拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記

- 5 化合物 2.68 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 345 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 67. 7-(2-ブチニル)-2-(2-ブチニルオキシ)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 10 実施例 66 において、イソプロパノールを用いる代わりに 2-ブチン-1-オールを用いて実施例 66 と同様に処理し、標記化合物 3.40 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 355 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 68. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]

- 15 酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、メルカプト酢酸メチルエステル 20  $\mu$ l、炭酸カリウム 6 mg を加え、室温にて 5 時間

- 20 攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 4.83 mg を得た。

- 25 MS  $m/e$  (ESI) 391 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 69. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピ

ペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニ  
ル] プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

- 実施例 68 において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりに 2-メルカプトプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例 68 と同様に処理し、標記  
5 化合物 4. 30 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 419 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 70. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピ  
ペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニ  
ル] プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

- 10 実施例 68 において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりに 3-メルカプトプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例 68 と同様に処理し、標記  
化合物 3. 75 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 419 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 実施例 71. 7-(2-ブチニル)-2-エチルスルファニル-1-メチル-  
15 8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフル  
オロ酢酸塩

実施例 68 において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりにエタ  
チオールを用いて実施例 68 と同様に処理し、標記化合物 4. 70 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 347 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 20 実施例 72. 7-(2-ブチニル)-2-(2-ヒドロキシエチルスルファニ  
ル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-  
6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 実施例 68 において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりに 2-メル  
カプトエタノールを用いて実施例 68 と同様に処理し、標記化合物 3. 57 m  
25 g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 363 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 7 3. 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 6 8 において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりに 2 - メ  
5 ルカプトピリジンを用いて実施例 6 8 と同様に処理し、標記化合物 4. 6 6 m g  
を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 396 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 7 4. 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - メチルスルファニル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフル  
10 オロ酢酸塩

実施例 6 8 において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりにメチル  
メルカプタン (3 0 %、メタノール溶液) を用いて実施例 6 8 と同様に処理し、  
標記化合物 4. 0 8 m g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 333 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

15 実施例 7 5. 7 - (2 - ブチニル) - 2 - シクロヘキシルスルファニル - 1 -  
メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン ト  
リフルオロ酢酸塩

実施例 6 8 において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりにシクロ  
ヘキサチオールを用いて実施例 6 8 と同様に処理し、標記化合物 4. 1 3 m g  
20 を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 401 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 7 6. 7 - (2 - ブチニル) - 2 - イソプロピルスルファニル - 1 - メ  
チル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン ト  
リフルオロ酢酸塩

25 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7  
- ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチ

- ルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、プロパン-2-チオール ナトリウム塩 15 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1% トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 4.56 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 361 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 実施例 77. 2-*t*-ブチルスルファニル-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 76 において、プロパン-2-チオール ナトリウム塩を用いる代わりに 2-メチル-2-プロパンチオール ナトリウム塩を用いて実施例 76 と同様に処理し、標記化合物 2.58 mg を得た。

- MS  $m/e$  (ESI) 375 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 78. 7-(2-ブチニル)-2-メルカプト-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 実施例 79. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1*H*-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1*H*-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 6 mg を *N*-メチルピロリドン 0.15 ml に溶解し、メルカプト酢酸メチルエステル 20  $\mu$ l、炭酸カリウム 6 mg を加えた。室温にて 5 時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、

有機層を濃縮した。この残渣をエタノール 0.20 ml、5 N-水酸化ナトリウム水溶液 0.20 ml に溶解した。室温にて終夜攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセ  
 5 トニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、7-（2-ブチニル）-2-メルカプト-1-メチル-8-（ピペラジニ-1-イル）-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩 [MS  $m/e$  (ESI) 319 ( $MH^+-CF_3COOH$ )] を 0.96 mg、[7-（2-ブチニル）-1-メチル-6-オキソ-8-（ピペラジニ-1-イル）-6,7-ジヒドロ-1H-プリ  
 10 ン-2-イルスルファニル] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩 [MS  $m/e$  (ESI) 377 ( $MH^+-CF_3COOH$ )] を 0.61 mg 得た。

実施例 80. 7-（2-ブチニル）-2-エタンスルフィニル-1-メチル-8-（ピペラジニ-1-イル）-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフル  
 オロ酢酸塩

15 4- [7-（2-ブチニル）-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジニ-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、エタニチオール 20  $\mu$ l、炭酸カリウム 6 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮  
 20 した。この残渣をジクロロメタン 0.30 ml に溶解し、-78℃に冷却した。これに *m*-クロロ過安息香酸 5 mg を加え、-78℃にて 15 分攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム飽和水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-  
 25 水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 3.21 mg を得た。



MS  $m/e$  (ESI) 363 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 81. 7-(2-ブチニル)-2-エタンスルホニル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 5 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、エタノール 20  $\mu$ l、炭酸カリウム 6 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮
- 10 した。この残渣をジクロロメタン 0.3 ml に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却した。これに m-クロロ過安息香酸 10 mg を加え、 $-78^\circ\text{C}$  にて 15 分、続いて  $0^\circ\text{C}$  にて 15 分攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム飽和水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相
- 15 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 1.19 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 379 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 82. 7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 20 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を N-メチルピロリドン 0.2 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 10 mg を加え、 $50^\circ\text{C}$  にて 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-
- 25 1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 14 mg を得た。このもの 5 mg を

トリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 4.12 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 312 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

5 実施例 83. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボキサミド

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-カルバモイル-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 10 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 176 mg を N-メチルピロリドン 2 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 100 mg を加え、50℃にて 0.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-シ
- 15 アノ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 170 mg を得た。このもの 98 mg をテトラヒドロフラン 3 ml、メタノール 2 ml に溶解し、20%アンモニア水溶液 0.5 ml、30%過酸化水素水 0.5 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグ
- 20 ネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-メタノール溶出分画より、標記化合物 77 mg を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

- $\delta$  1.49 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=1.2$ Hz, 3H) 3.42-3.49 (m, 4H) 3.58-3.65 (m, 4H)
- 25 3.95 (s, 3H) 5.01 (d,  $J=2.4$ Hz, 2H) 5.54 (br, 1H) 7.61 (br, 1H)

b) 7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-

イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボキサミド

- 4 - [7 - (2-ブチニル) - 2-カルバモイル-1-メチル-6-オキソ-  
6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t  
-ブチルエステル 77 mg をトリフルオロ酢酸 1 ml に溶解し、濃縮した。残渣  
5 をNH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノー  
ル (5 : 1) 溶出分画より標記化合物 49 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.05-3.07 (m, 4H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.94 (s, 3H)  
4.98 (s, 2H) 5.57 (br, 1H) 7.65 (br, 1H)

- 10 実施例 84. 7 - (2-ブチニル) - 2-カルボキシ-1-メチル-8 - (ピ  
ペラジン-1-イル) - 1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸  
塩

実施例 85. 7 - (2-ブチニル) - 1-メチル-8 - (ピペラジン-1-イ  
ル) - 1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 15 4 - [7 - (2-ブチニル) - 2-カルバモイル-1-メチル-6-オキソ-  
6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t  
-ブチルエステル 12.5 mg をテトラヒドロフラン 0.3 ml、メタノール 0.  
2 ml に溶解し、2N-水酸化ナトリウム 0.05 ml を加え、50°C にて 2 時  
間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残  
20 渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%  
トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、7 - (2-ブチニル) - 2-カ  
ルボキシ-1-メチル-8 - (ピペラジン-1-イル) - 1, 7-ジヒドロプリ  
ン-6-オン トリフルオロ酢酸塩 [MS  $m/e$  (ESI) 331 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )] 0.4  
4 mg、7 - (2-ブチニル) - 1-メチル-8 - (ピペラジン-1-イル) -  
25 1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩 [ $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.81  
(t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.54 (br, 4H) 3.63 (s, 3H) 3.83 (br, 4H) 5.02 (s, 2H) 8.20

(s, 1H) ; MS  $m/e$  (ESI) 287 ( $MH^+-CF_3COOH$ ) ] 6.4 mg を得た。

実施例 86. 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

a) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 500 mg、2-ブロモエチルベンゼン 0.38 ml、無水炭酸カリウム 39.0 mg、N,N-ジメチルホルムアミド 5 ml の混合物を 50℃ の油浴中 2 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウム乾燥後減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで結晶化し、標記化合物 540 mg を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

15  $\delta$  1.19 (s, 9H) 2.92-2.98 (m, 2H) 4.19-4.25 (m, 2H) 5.48 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.17-7.40 (m, 10H) 7.54 (s, 1H)

b) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-8-クロロ-2,6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

20 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 540 mg、10%パラジウム炭素 50 mg、酢酸 8 ml の混合物を室温で水素雰囲気下一晩攪拌した。反応液をろ過した後減圧濃縮し、残渣 410 mg を得た。

25 この残渣全量、1-ブromo-2-ブチン 0.15 ml、無水炭酸カリウム 300 mg、N,N-ジメチルホルムアミド 5 ml の混合物を室温で 2 時間攪拌した。

反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣 470 mg を得た。

この残渣全量、N-クロロコハク酸イミド 180 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液に 1 モルチオ硫酸ナトリウム水溶液 0.5 ml を加えた後、酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し酢酸エチルーヘキサンから結晶化して標記化合物 380 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.21 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 2.92-2.98 (m, 2H) 4.19-4.25 (m, 2H) 5.11 (q, J=2Hz, 2H) 6.05 (s, 2H) 7.18-7.32 (m, 5H)

c) 4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-8-クロロ-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 380 mg、ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 460 mg、N-メチルピロリドン 0.5 ml の混合物を 150℃ の油浴中 15 分加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1/1) に溶解し、少量のシリカゲルを通してろ過、酢酸エチル/ヘキサン (1/1) で洗い、ろ液、洗液をあわせて減圧濃縮し、残渣 570 mg を得た。

この残渣全量、テトラヒドロフラン 5 ml、メタノール 2.5 ml の混合物に水素化ナトリウム 33 mg を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 1 ml を加えた後、酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 350 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.85 (t, J=2Hz, 3H) 2.91-2.98 (m, 2H) 3.37 (br. s, 4H)  
3.56-3.62 (m, 4H) 4.15-4.22 (m, 2H) 4.87 (q, J=2Hz, 2H) 7.18-7.35 (m, 5H).

d) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-フェ  
5 ニルエチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-  
カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)  
-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-  
カルボン酸 t-ブチルエステル 290 mg、オキシ塩化リン 4 ml の混合物を  
10 120℃の油浴中8時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をテトラヒド  
ロフラン 5 ml に溶解した。この溶液を、二炭酸ジ-t-ブチル 250 mg、飽  
和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 ml、テトラヒドロフラン 10 ml の混合物中  
に、氷冷下攪拌しながら滴下した。室温で4時間反応した後、酢酸エチルで抽出、  
有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。

15 残渣を30-50%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィ  
をおこない、次いで50-100%メタノール/水で逆相カラムクロマトグラフィ  
をおこない、標記化合物 60 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2Hz, 3H) 3.10-3.16 (m, 2H) 3.40-3.46 (m, 2H)  
20 3.57-3.63 (m, 4H) 4.42-4.49 (m, 4H) 4.94 (q, J=2Hz, 2H) 7.21-7.34 (m, 5H)  
e) 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピ  
ペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-フェニル  
エチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カル  
25 ボン酸 t-ブチルエステル 7 mg、メタノール 0.5 ml の混合物に水素化ナ  
トリウム (60%油性) 10 mg を加え、室温で20分攪拌した。反応液に水を

加え、酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、濃縮した。残渣にトリフルオロ酢酸 0.5 ml を加え室温で 30 分攪拌した後濃縮した。残渣を 20-80% メタノール/水 (0.1% 濃塩酸含有) で逆相カラムクロマトグラフィーをおこない、標記化合物 4.3 mg を得た。

5 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (br. s, 3H) 2.85 (t, J=7Hz, 2H) 3.28 (br. s, 4H) 3.48-3.54 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 4.15 (t, J=7Hz, 2H) 4.97 (br. s, 2H) 7.16-7.24 (m, 3H) 7.29 (t, J=8Hz, 2H) 9.08 (br. s, 2H)

10 実施例 87. 7-(2-ブチニル)-2-エトキシ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

実施例 86e) でメタノールの代わりにエタノールを用いて実施例 86e) と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.28 (t, J=7Hz, 3H) 1.80 (s, 3H) 2.86 (t, J=7Hz, 2H) 3.27 (br. s, 4H) 3.46-3.53 (m, 4H) 4.15 (t, J=7Hz, 2H) 4.25 (q, J=7Hz, 2H) 4.97 (s, 2H) 7.17 (d, J=7Hz, 2H) 7.22 (t, J=7Hz, 1H) 7.29 (t, J=7Hz, 2H) 9.04 (br. s, 2H)

実施例 88. [7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

20 実施例 86e) でメタノールの代わりにチオグリコール酸メチルエステルを用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例 86 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (s, 3H) 2.96 (t, J=8Hz, 2H) 3.29 (br. s, 4H) 3.50-3.56 (m, 4H) 3.68 (s, 3H) 4.16 (s, 2H) 4.23 (t, J=8Hz, 2H) 4.99 (s, 2H) 7.24-7.38 (m, 5H) 8.96 (br. s, 2H)

実施例 89. [7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩]

ル) - 8 - (ピペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-  
 イルアミノ] 酢酸エチルエステル 塩酸塩

実施例 86e) でメタノールの代わりにグリシンエチルエステル 塩酸塩を用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例 86 と同様に合成した。

5 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.22 (t, J=7Hz, 3H) 1.78 (s, 3H) 2.87 (t, J=8Hz, 2H) 3.26 (br. s, 4H) 3.47 (br. s, 4H) 4.05 (d, J=6Hz, 2H) 4.12 (q, J=7Hz, 2H) 4.21 (t, J=8Hz, 2H) 4.89 (br. s, 2H) 7.17-7.35 (m, 5H) 7.51 (t, J=6Hz, 1H) 8.93 (br. s, 2H)

実施例 90. 2 - [7 - (2-ブチニル) - 6-オキソ-1 - (2-フェニル  
 10 エチル) - 8 - (ピペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-  
 2-イルアミノ] アセトアミド 塩酸塩

実施例 86e) でメタノールの代わりにグリシンアミド 塩酸塩を用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例 86 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

15 δ 1.79 (s, 3H) 2.87 (t, J=8Hz, 2H) 3.26 (br. s, 4H) 3.52 (br. s, 4H) 3.84 (d, J=5Hz, 2H) 4.19 (t, J=8Hz, 2H) 4.91 (s, 2H) 7.02 (s, 1H) 7.16-7.40 (m, 7H) 9.08 (br. s, 2H)

実施例 91. N - [7 - (2-ブチニル) - 6-オキソ-1 - (2-フェニル  
 エチル) - 8 - (ピペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-  
 20 2-イル] - N-メチルアミノ酢酸エチルエステル 塩酸塩

実施例 86e) でメタノールの代わりにN-メチルグリシンエチルエステル 塩酸塩を用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例 86 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.17 (t, J=7Hz, 3H) 1.80 (s, 3H) 2.76 (s, 3H) 2.96 (t, J=8Hz, 2H) 3.28 (br. s, 4H) 3.46-3.52 (m, 4H) 3.88 (s, 2H) 4.09 (q, J=7Hz, 2H) 4.27 (t, J=8Hz, 2H) 4.98 (s, 2H) 7.15-7.30 (m, 5H) 8.95 (br. s, 2H)

25



実施例 9 2. [7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

- 実施例 8 6 e) でメタノールの代わりにグリコール酸メチルエステルを用いて実施例 8 6 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (s, 3H) 2.93 (t, J=8Hz, 2H) 3.28 (br. s, 4H) 3.49 (br. s, 4H) 3.72 (s, 3H) 4.20 (t, J=8Hz, 2H) 4.96 (s, 2H) 5.02 (s, 2H) 7.20-7.34 (m, 5H) 8.87 (br. s, 2H)

- 10 実施例 9 3. 7-(2-ブチニル)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

実施例 8 6 e) でメタノールの代わりにエチレングリコールを用いて実施例 8 6 と同様に合成した。

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (s, 3H) 2.88 (t, J=8Hz, 2H) 3.29 (br. s, 4H) 3.49 (br. s, 4H) 3.71 (t, J=6Hz, 2H) 4.18 (t, J=8Hz, 2H) 4.28 (t, J=6Hz, 2H) 4.97 (s, 2H) 7.16-7.32 (m, 5H) 8.90 (br. s, 2H)

- 20 実施例 9 4. 7-(2-ブチニル)-2-ジメチルアミノ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

実施例 8 6 e) でメタノールの代わりに 50%ジメチルアミン水溶液を用いて実施例 8 6 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

- 25 δ 1.80 (s, 3H) 2.60 (s, 6H) 2.89 (t, J=8Hz, 2H) 3.28 (br. s, 4H) 3.49 (br. s, 4H) 4.26 (t, J=8Hz, 2H) 4.98 (s, 2H) 7.06-7.27 (m, 5H) 8.93 (br. s, 2H)

実施例 95. 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 5 4-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1.0 g、酢酸ナトリウム 580 mg、ジメチルスルホキシド 10 ml の混合物を、80℃の油浴中 24 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を 50-70%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィーをおこない、酢酸エチル-ヘキサンで結晶化して標記化合物 800 mg を得た。
- 10

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.44 (br. s, 4H) 3.56-3.63 (m, 4H) 4.94 (q, J=2Hz, 2H)

- 15 b) 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグ

- 20 ラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 3.45 mg を得た。

MS m/e (ESI) 307 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 96. 2-[7-(2-ブチニル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロプリン-1-イルメチル]

- 25 ベンゾニトリル 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-

6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 100 mg、2-シアノベンジルブロマイド 60 mg、無水炭酸カリウム 68 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 1 ml の混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル/ヘキサン (1/1)、水を加え不溶物をろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を 30-50% 酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィーをおこない、標記化合物 50 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.43-3.49 (m, 4H) 3.58-3.64 (m, 4H) 4.95 (q, J=2Hz, 2H) 5.72 (s, 2H) 7.06 (d, J=8Hz, 1H) 7.39 (t, J=8Hz, 1H) 7.51 (t, J=8Hz, 1H) 7.71 (d, J=8Hz, 1H)

- 15 b) 4- [7- (2-ブチニル) -1- (2-シアノベンジル) -2-ジメチルアミノ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1- (2-シアノベンジル) -6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、50% ジメチルアミン水溶液 20 μl、N, N-ジメチルホルムアミド 0.2 ml の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗った後濃縮した。残渣を 70% 酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲル薄層クロマトグラフィー分取をおこない、標記化合物 6.5 mg を得た。

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.81 (t, J=2Hz, 3H) 2.73 (s, 6H) 3.38-3.45 (m, 4H) 3.56-3.64

(m, 4H) 4.91, (q, J=2Hz, 2H) 5.55 (s, 2H) 7.07 (d, J=8Hz, 1H) 7.32 (t, J=8Hz, 1H) 7.46, (t, J=8Hz, 1H) 7.65 (d, J=8Hz, 1H)

c) 2-[7-(2-ブチニル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロプリン-1-イルメチル]ベンゾニト

#### 5 リル 塩酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6.5 mg にトリフルオロ酢酸 0.5 ml を加えて溶解し、室温で20分放置した。反応液を濃縮し、残渣を20-80%

10 メタノール/水(0.1%濃塩酸含有)で逆相カラムクロマトグラフィー精製し標記化合物 6.4 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.76 (s, 3H) 2.69 (s, 6H) 3.28 (br. s, 4H) 3.51 (br. s, 4H) 4.91 (s, 2H) 5.40 (s, 2H) 7.04 (d, J=8Hz, 1H) 7.43 (t, J=8Hz, 1H) 7.60 (t, J=8Hz, 1H) 7.83

15 (d, J=8Hz, 1H) 8.90 (br. s, 2H)

実施例 97. [7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]酢酸メチルエステル 塩酸塩

実施例 96b)でジメチルアミンの代わりにチオグリコール酸メチルエステルを用いて無水炭酸カリウムを塩基として実施例 96 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.79 (s, 3H) 3.29 (br. s, 4H) 3.56 (br. s, 4H) 3.65 (s, 3H) 4.12 (s, 2H) 4.99 (s, 2H) 5.48 (s, 2H) 7.10 (d, J=8Hz, 1H) 7.50 (t, J=8Hz, 1H) 7.65 (t, J=8Hz, 1H) 7.92 (d, J=8Hz, 1H) 8.95 (br. s, 2H)

25 実施例 98. 2-[7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロプリン-1-イルメチル]ベンゾ

ニトリル 塩酸塩

実施例 9 6 b) でジメチルアミンの代わりにメタノールを用いて無水炭酸カリウムを塩基として実施例 9 6 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

- 5 δ 1.79 (s, 3H) 3.28 (br. s, 4H) 3.48-3.56 (m, 4H) 3.91 (s, 3H) 4.97 (s, 2H)  
5.32 (s, 2H) 7.19 (d, J=8Hz, 1H) 7.48 (t, J=8Hz, 1H) 7.63 (t, J=8Hz, 1H) 7.87  
(d, J=8Hz, 1H) 9.05 (br. s, 2H)

実施例 9 9. [7-(2-ブチニル)-1-シアノメチル-6-オキソ-8-  
(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスル

10 フェニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-シアノメチル-6-オキソ-  
-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t  
-ブチルエステル

実施例 9 6 b) でジメチルアミンの代わりにプロモアセトニトリルを用いて実施

- 15 例 9 6 a) と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2Hz, 3H) 3.43-3.49 (m, 4H) 3.58-3.63 (m, 4H) 4.91  
(q, J=2Hz, 2H) 5.18 (s, 2H)

- b) [7-(2-ブチニル)-1-シアノメチル-6-オキソ-8-(ピペラジン  
20 -1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルフェニル] 酢酸  
メチルエステル 塩酸塩

実施例 9 7 において、実施例 9 6 a) で得られた化合物の代わりに、上記実施例 9 9 a) で得られた化合物を用いて、実施例 9 7 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

- 25 δ 1.80 (s, 3H) 3.29 (br. s, 4H) 3.55 (br. s, 4H) 3.68 (s, 3H) 4.22 (s, 2H)  
4.98 (s, 2H) 5.21 (s, 2H) 8.93 (br. s, 2H)

実施例 100. [1, 7-ビス (2-ブチニル) - 6-オキソ-8- (ピペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]  
酢酸メチルエステル 塩酸塩

- 5 a) 4- [1, 7-ビス (2-ブチニル) - 2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

実施例 96a) で 2-シアノベンジルブロマイドの代わりに 1-ブロモ-2-ブチンを用いて実施例 96a) と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- 10 δ 1.49 (s, 9H) 1.80 (t, J=2Hz, 3H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.40-3.45 (m, 4H)  
3.57-3.62 (m, 4H) 4.93 (q, J=2Hz, 2H) 4.98 (q, J=2Hz, 2H)

b) [1, 7-ビス (2-ブチニル) - 6-オキソ-8- (ピペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

- 15 実施例 97 において、実施例 96a) で得られた化合物の代わりに、上記実施例 100a) で得られた化合物を用いて、実施例 97 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.79 (s, 6H) 3.28 (br. s, 4H) 3.53 (br. s, 4H) 3.67 (s, 3H) 4.15 (s, 2H)  
4.83 (s, 2H) 4.98 (s, 2H) 9.02 (br. s, 2H)

- 20 実施例 101. 1, 7-ビス (2-ブチニル) - 6-オキソ-8- (ピペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

実施例 100 で、チオグリコール酸メチルエステルの代わりに、シアニ化ナトリウムを用いて実施例 100 と同様に合成した。

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.81 (s, 3H) 1.82 (s, 3H) 3.28 (br. s, 4H) 3.56-3.63 (m, 4H) 4.95 (q, J=2Hz,

2H) 5.07 (q, J=2Hz, 2H) 9.04 (br. s, 2H)

実施例 102. 1, 7-ビス (2-ブチニル) - 2-メトキシ-8-(ピペラジ  
ン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

実施例 100 で、チオグリコール酸メチルエステルの代わりに、メタノールを  
 5 用いて、水素化ナトリウムを塩基として実施例 100 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.75 (s, 3H) 1.80 (s, 3H) 3.28 (br. s, 4H) 3.47-3.55 (m, 4H) 3.98 (s, 3H)  
 4.66 (s, 2H) 4.96 (s, 2H) 9.01 (br. s, 2H)

実施例 103. [1-アリル-7-(2-ブチニル)-6-オキソ-8-(ピ  
 10 ペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニ  
ル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

a) 4-[1-アリル-7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6,  
7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ  
チルエステル

15 実施例 96a) で 2-シアノベンジルブロマイドの代わりに臭化アリルを用いて  
 実施例 96a) と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.38-3.45 (m, 4H) 3.55-3.63 (m, 4H) 4.90  
 (d, J=5Hz, 2H) 4.93 (q, J=2Hz, 2H) 5.19-5.29 (m, 2H) 5.93 (ddt, J=10, 17, 5Hz,

20 1H)

b) [1-アリル-7-(2-ブチニル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-  
イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチル  
エステル 塩酸塩

実施例 97 において、実施例 96a) で得られた化合物の代わりに、上記実施例  
 25 103a) で得られた化合物を用いて、実施例 97 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.79 (s, 3H) 3.27 (br. s, 4H) 3.48-3.56 (m, 4H) 3.66 (s, 3H) 4.12 (s, 2H)  
 4.70 (d, J=5Hz, 2H) 4.98 (br. s, 2H) 5.07 (d, J=17Hz, 1H) 5.21 (d, J=10Hz,  
 1H) 5.89 (ddt, J=10, 17, 5Hz, 1H) 9.07 (br. s, 2H)

実施例 104. 1-アリル-7-(2-ブチニル)-6-オキソ-8-(ピペ  
 5 ラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩  
酸塩

臭化アリの代わりにシアン化ナトリウムを用いて実施例 103 と同様に合成  
 した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

10  $\delta$  1.81 (t, J=2Hz, 3H) 3.29 (br. s, 4H) 3.57-3.64 (m, 4H) 4.81 (d, J=5Hz, 2H)  
 5.04-5.10 (m, 3H) 5.26 (d, J=10Hz, 1H) 6.00 (ddt, J=10, 17, 5Hz, 1H) 9.12  
 (br. s, 2H)

実施例 105. 1-アリル-7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-8-(ピペ  
ラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

15 実施例 103 でチオグリコール酸メチルエステルを用いる代わりに、メタノー  
 ルを用いて、水素化ナトリウムを塩基として実施例 103 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.79 (t, J=2Hz, 3H) 3.27 (br. s, 4H) 3.48-3.56 (m, 4H) 3.93 (s, 3H) 4.55  
 (d, J=5Hz, 2H) 4.94-5.02 (m, 3H) 5.12 (d, J=10Hz, 1H) 5.87 (ddt, J=10, 17,  
 20 5Hz, 1H) 9.04 (br. s, 2H)

実施例 106. [7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-6-  
オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2  
-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-2-クロロ-  
 25 6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カ  
ルボン酸 t-ブチルエステル



実施例 9 6 a) で 2-シアノベンジルブロマイドの代わりに 2-ブロモエチルメチルエーテルを用いて実施例 9 6 a) と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.36 (s, 3H) 3.39-3.45 (m, 4H) 3.56-3.61 (m, 4H) 3.69 (t, J=6Hz, 2H) 4.50 (t, J=6Hz, 2H) 4.92 (q, J=2Hz, 2H)

b) [7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

実施例 9 7 において、実施例 9 6 a) で得られた化合物の代わりに、上記実施例 10 1 0 6 a) で得られた化合物を用いて、実施例 9 7 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (s, 3H) 3.25-3.32 (m, 7H) 3.50-3.55 (m, 4H) 3.61 (t, J=6Hz, 2H) 3.67 (s, 3H) 4.14 (s, 2H) 4.25 (t, J=6Hz, 2H) 4.98 (s, 2H) 9.00 (br. s, 2H)

実施例 1 0 7. 7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルカルボニトリル 塩酸塩

実施例 1 0 6 で、チオグリコール酸メチルエステルを用いる代わりに、シアニ化ナトリウムを用いて実施例 1 0 6 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

20 δ 1.81 (s, 3H) 3.25 (s, 3H) 3.29 (br. s, 4H) 3.55-3.64 (m, 6H) 4.34 (t, J=5Hz, 2H) 5.08 (s, 2H) 9.05 (br. s, 2H)

実施例 1 0 8. 7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-2-メトキシ-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

25 実施例 1 0 6 で、チオグリコール酸メチルエステルを用いる代わりに、メタノールを用いて無水炭酸カリウムを塩基として実施例 1 0 6 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.79 (s, 3H) 3.23 (s, 3H) 3.27 (br. s, 4H) 3.46-3.55 (m, 6H) 3.94 (s, 3H)  
4.13 (t, J=6Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 9.03 (br. s, 2H)

実施例 109. 7-ベンジル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-

5 1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 7-ベンジル-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン

イノシン 18.23 g をジメチルスルホキシド 90 ml に溶解し、ベンジルブ  
ロマイド 16 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチル 3 l に注  
ぎ、上澄みを除き、析出したオイルを 10% 塩酸 (135 ml) に溶解し、70℃  
10 に加熱した。4 時間攪拌し、室温に冷やした後、5 N-水酸化ナトリウム水溶液  
にて pH 7 まで中和した。析出した固体をろ取し、乾燥し、標記化合物 12.7  
48 g を得た。

b) 4-(7-ベンジル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-  
イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

15 7-ベンジル-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 12.748 g を N, N-  
ジメチルホルムアミド 150 ml に溶解し、N-クロロコハク酸イミド 7.9 g  
を加えた。反応液を終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、1 N-塩  
酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮し、7-ベン  
ジル-8-クロロ-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 6.103 g を得た。こ  
20 のものをピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 20 g と混合し、15  
0℃に加熱した。1 時間攪拌し、反応混合物に酢酸エチル、水を加え、分液した。  
有機層を 1 N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を  
濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル  
-メタノール (10 : 1) 溶出分画より、標記化合物 1.539 g を得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.39 (s, 9H) 3.07-3.10 (m, 4H) 3.35-3.39 (m, 4H) 5.44 (s, 2H) 7.16-7.18

(m, 2H) 7.22-7.32 (m, 3H) 7.91 (s, 1H) 12.18 (s, 1H) .

c) 7-ベンジル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4-(7-ベンジル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 15 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 1 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg、ヨウ化メチル 10  $\mu$  l を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え分液、有機層を濃縮し残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。) にて精製し、標記化合物 4.31 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 325 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 110. 7-ベンジル-1-エチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- ヨウ化メチルの代わりにヨードエタンを用いて実施例 109 と同様に処理し、  
15 標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 339 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 111. [7-ベンジル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロプリン-1-イル] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

- ヨウ化メチルの代わりにプロモ酢酸エチルを用いて実施例 109 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 397 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 112. 7-ベンジル-1-(2-メトキシエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- ヨウ化メチルの代わりに 2-メトキシエチルブロマイドを用いて実施例 109 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 369 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 113. 7-ベンジル-1-(2-プロピニル)-8-(ピペラジーン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

ヨウ化メチルの代わりにプロパルギルブロマイドを用いて実施例 109 と同様  
5 に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 349 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 114. 7-ベンジル-1-シアノメチル-8-(ピペラジーン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

ヨウ化メチルの代わりにプロモアセトニトリルを用いて実施例 109 と同様に  
10 処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 350 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 115. 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジーン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジーン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

15 a) 2-ブロモ-3-(2-ブチニル)-5-シアノ-3H-イミダゾール-4-カルボン酸 エチルエステル

2-ブロモ-1H-イミダゾール-4,5-ジカルボニトリル [CAS No 50847-09-1] 16.80 g のエタノール 170 ml 溶液に硫酸 4.56 ml を加え、48 時間加熱還流した。冷却した後、酢酸エチル 500 ml およ  
20 び水 200 ml を加え、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣を N,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、炭酸カリウム 14.1 g および 2-ブチニルブロマイド 8.6 ml を加え、室温で 18 時間攪拌した。酢酸エチル 500 ml を加え、水 300 ml で 3 回洗浄し、塩化ナトリウムの飽和水溶液 300 ml で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減  
25 圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (9:1) 溶出分画より、標記化合物 4.09 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.81 (s, 3H) 4.47 (q, J=7.2Hz, 2H) 5.16 (s, 2H)

b) 4-[1-(2-ブチニル)-4-シアノ-5-エトキシカルボニル-1  
H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステ

5 ル

2-ブロモ-3-(2-ブチニル)-5-シアノ-3H-イミダゾール-4-カルボン酸 エチルエステル 4.09 g をピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 7.70 g と混合し、150℃に加熱した。50分攪拌し、反応混合物をトルエンに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサ

10 ン-酢酸エチル (2:1) 溶出分画より、標記化合物 4.47 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.47 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.08-3.13 (m, 4H) 3.57-3.61 (m, 4H) 4.44 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.89 (q, J=2.3Hz, 2H)

c) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-チオカルバ

15 モイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチル  
チルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-4-シアノ-5-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.

80 g のエタノール 20 ml 溶液に硫化アンモニウム 50% 水溶液 5 ml を加え、

20 14 時間 60℃で加熱した。酢酸エチル 100 ml および水 50 ml を加え、有機層を水 50 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサ-酢酸エチル (3:2) 溶出分画より、標記化合物 0.58 g を得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.12-3.16 (m,

4H)

3.54-3.59 (m, 4H) 4.44 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.89 (q, J=2.3Hz, 2H) 7.41 (br. s, 1H) 8.88 (br. s, 1H)

d) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスル

5 ファニルカルボニイミドイル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1  
-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-チオカルバモイ  
ル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチル  
エステル 0.58 g のジクロロメタン 20 ml 溶液にテトラフルオロほう酸トリ

10 メチルオキソニウム 0.235 を加え、室温で 18 時間攪拌した。ジクロロメタン  
50 ml を加え、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 20 ml で洗浄し、無水硫酸  
マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、標記化合物 0.55 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.41 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.47 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.39 (s, 3H)

15 3.12-3.16 (m, 4H) 3.56-3.59 (m, 4H) 4.42 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.80 (q, J=2.3Hz,  
2H)

e) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスル

ファニルカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボ  
ン酸 t-ブチルエステル

20 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスルファ  
ニルカルボニイミドイル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カ  
ルボン酸 t-ブチルエステル 0.55 g のエタノール 30 ml 溶液に 2N 塩酸  
水溶液 5 ml を加え、5 時間 60 °C で加熱した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸  
エチル 25 ml および 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。水層を酢酸エチル  
25 25 ml で抽出し、有機層を合わせ、1N 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を含ん  
でいる塩化ナトリウムの飽和水溶液 10 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで

- 乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン 10 ml に溶解し、トリ  
 エチルアミン 0.10 ml および二炭酸ジ-*t*-ブチル 0.256 g を加え、室  
 温で 15 時間攪拌した。酢酸エチル 25 ml を加え、0.1N 塩酸 10 ml、水素  
 炭酸ナトリウムの飽和水溶液 10 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 10 ml で  
 5 順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル  
 カラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4 : 1) 溶出分  
 画より、標記化合物 0.15 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- δ 1.43 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.40 (s, 3H)  
 10 3.16-3.20 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.35 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.80 (q, J=2.3Hz,  
 2H)

f) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシ  
 メチル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブ  
 チルエステル

- 15 0℃で 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルス  
 ルファニルカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カル  
 ボン酸 *t*-ブチルエステル 0.265 g のエタノール 8 ml 溶液に酢酸水銀  
 (II) 0.187 g および水素化ほう素ナトリウム 0.090 を加え、室温で 4  
 時間攪拌した。更に酢酸水銀 (II) 0.187 g および水素化ほう素ナトリウム  
 20 0.090 を加えた後、15 時間室温で攪拌した。酢酸エチル 100 ml および  
 0.5N 塩酸 50 ml を加え、有機層を水 50 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶  
 液 50 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣  
 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4 :  
 1) 溶出分画より、原料を 0.172 g 回収し、ヘキサン-酢酸エチル (1 : 4)  
 25 溶出分画より、標記化合物 0.061 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.42 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.17-3.21 (m, 4H) 3.41 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H) 3.56-3.60 (m, 4H) 4.36 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H) 4.75 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H) 4.81 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H)

g) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.061 g のジクロロメタン 2 ml 溶液に二酸化マンガン 0.120 g を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (7:3) 溶出分画より、標記化合物 0.055 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.42 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H) 1.48 (s, 9H) 1.82 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.23-3.26 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.45 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H) 4.89 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 10.36 (s, 1H)

h) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジーン-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.055 g のエタノール 2.5 ml 溶液にメチルヒドラジン 0.05 ml を加え、80°C で 15 時間、更に 130°C で 14 時間加熱した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1) 溶出分画より、標記化合物 0.035 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$



$\delta$  1.52 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H)

3.85 (s, 3H) 5.09 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 8.13 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 387.4 ( $\text{MH}^+$ )

i) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,

5 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸  
塩

4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-  
1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボ  
ン酸 t-ブチルエステル 0.0351 g のジクロロメタン 0.4 ml 溶液にト

10 リフルオロ酢酸 0.4 ml を加え、1時間室温で攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣  
を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%  
トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0.0295 g を得  
た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

15  $\delta$  1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 3.83 (s, 3H)

5.15 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 8.20 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 287.09 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 116. 5-ベンジルオキシメチル-3-(2-ブチニル)-2-(ピ  
ペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン

20 -4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 5-ベンジルオキシメチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロイミダゾ [4,  
5-d] ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド

5-ベンジルオキシメチルイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン [C  
AS No 82137-50-6] (R. Paul Gagnier, Mic  
25 hael J. Halat and Brian A. Otter Jour  
nal of Heterocyclic Chemistry, 21, p

481, 1984; アル・ポール・ガングニエル、マイケル・ジェー・ハ  
 ト、ブライアン・エイ・オッター ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケ  
 ミストリー、21、481頁、1984) 3.04 gのジクロロメタン50 m  
 l溶液にトリエチルアミン2.08 g、N,N-ジメチルスルファモイルクロラ  
 5 イド2.80および4-ジメチルアミノピリジン0.22 gを加え、4時間加熱  
 還流した。酢酸エチル250 mlを加え、1 N塩酸水溶液50 ml、炭酸水素ナ  
 トリウムの飽和水溶液50 mlと塩化ナトリウムの飽和水溶液50 mlで順次洗  
 浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム  
 クロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(2:3)溶出分画より、  
 10 標記化合物2.86 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 2.98 (s, 6H) 4.77 (s, 2H) 5.74 (s, 2H) 7.30-7.39 (m, 5H) 8.21 (s, 1H) 8.46  
 (s, 1H)

b) 5-ベンジルオキシメチル-2-クロロ-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ  
 15 イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド

窒素雰囲気下、-78℃で5-ベンジルオキシメチル-4-オキソ-4, 5-  
 ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド3.  
 34 gのテトラヒドロフラン150 ml溶液にn-ブチルリチウム5.3 ml(2.  
 0モルシクロヘキサン溶液)を加え、1時間-78℃で攪拌した後、ヘキサクロ  
 20 ロエタン3.26 gのテトラヒドロフラン20 ml溶液を加え、室温まで上温さ  
 せた。塩化アンモニウムの5%水溶液25 mlを加え、酢酸エチル50 mlで抽  
 出した。有機層を水25 mlと塩化ナトリウムの飽和水溶液25 mlで順次洗浄  
 し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムク  
 ロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(2:3)溶出分画より、  
 25 標記化合物2.31 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  3.12 (s, 6H) 4.77 (s, 2H) 5.70 (s, 2H) 7.30-7.39 (m, 5H) 8.48 (s, 1H)

c) 4-(6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸  
t-ブチルエステル

- 5 窒素雰囲気下、5-ベンジルオキシメチル-2-クロロ-4-オキソ-4,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド 2.31 g およびピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 4.49 g を 150°C で 2 時間半加熱した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標記化合物 1.94 g を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  3.54-3.58 (m, 4H) 3.71-3.75 (m, 4H) 4.68 (s, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.25-7.35 (m, 5H) 8.21 (s, 1H) 12.58 (br. s, 1H)

d) 4-[6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペ

15 ラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-(6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.216 g の N, N-ジメチルホルムアミド 20 ml 溶液に炭酸カリウム 0.74 g および 2-ブチニルブロマイド 0.078 g を加えた。

- 20 16 時間室温で攪拌した後、酢酸エチル 50 ml を加え、有機層を水 20 ml で三回洗浄し、塩化ナトリウムの飽和水溶液 10 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2) 溶出分画より、標記化合物 0.139 g を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.50 (s, 9H) 1.86 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.38-3.44 (m, 4H) 3.61-3.66 (m, 4H)

4.72 (s, 2H) 5.10 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.25-7.38 (m, 5H) 8.18 (s, 1H)

e) 5-ベンジルオキシメチル-3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジニン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン ト

##### 5 リフルオロ酢酸塩

4-[6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.0073 g を実施例 115 i) と同様に処理し、精製して、標記化合物 0.0043 g を得た。

##### 10 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.83 (t, J=2.3Hz, 2H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 4.69 (s, 2H) 5.15 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.64 (s, 2H) 7.17-7.32 (m, 5H) 8.20 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 393.28 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 117. 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジニン-1-イル)-3,

##### 15 5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

窒素雰囲気下、4-[6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.123 g のジクロ

20 ロメタン 8 ml 溶液を -78℃ に冷却し、三塩化ほう素 1.9 ml (1.0 モルジクロロメタン溶液) を加えた。-78℃ で 5 時間攪拌した後、ジクロロメタン-メタノールの 1:1 混合溶媒 10 ml を加え、-78℃ で更に 2 時間攪拌した後、室温まで上温させた。溶媒を減圧濃縮し、メタノール 10 ml を加えた後、再び減圧濃縮した。残渣をピリジン 3 ml に溶解し、2 時間過熱還流した。この

25 溶液 0.3 ml を減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製

し、標記化合物 0.005 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 5.16 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 8.21 (s, 1H)

5 MS  $m/e$  (ESI) 273.16 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 118 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-(2-カルバモイルフェノキシ)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸  $t$ -ブチルエステル

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸  $t$ -ブチルエステル 200 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 2.0 ml に溶解し、サリチルアミド 85 mg、炭酸カリウム 129 mg を加え、 $100^\circ\text{C}$  にて 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、5.0 ml の水を加えた。室温で 1 時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、エーテルにて洗浄し、標記化合物を 221 mg (89%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )

20  $\delta$  1.43 (s, 9H) 1.79 (t,  $J=2.5\text{Hz}$ , 3H) 3.23-3.27 (m, 4H) 3.36 (s, 3H) 3.48-3.52 (m, 4H) 4.95 (q,  $J=2.5\text{Hz}$ , 2H) 6.59 (td,  $J=8.0, 1.0\text{Hz}$ , 1H) 6.63 (dd,  $J=8.0, 1.0\text{Hz}$ , 1H) 7.14 (ddd,  $J=8.0, 7.5, 2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.80 (dd,  $J=7.5, 2.0\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 522 ( $\text{MH}^+$ )

b) 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド 塩酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-(2-カルバモイルフェノキシ)-1-メ  
チル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-  
1-カルボン酸 t-ブチルエステル 210 mg にメタノール 3.5 ml、4N  
塩酸-酢酸エチル溶液を 2.1 ml 加えた。室温にて4時間攪拌後、反応液に窒  
5 素ガスを吹き付けて濃縮した。得られた残渣をエタノール、酢酸エチルで洗浄し  
て、標記化合物を 177 mg (96%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.28-3.32 (m, 4H) 3.48 (s, 3H) 3.54-3.58 (m, 4H) 5.04  
(q, 2.3Hz, 2H) 6.96 (br. t, J=7.0Hz, 1H) 6.99 (br. d, J=8.0Hz, 1H) 7.46 (ddd,  
10 J=8.0, 7.0, 1.5Hz, 1H) 7.93 (br. d, J=8.0Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 422 (MH<sup>+</sup>-HCl)

実施例 119     3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-  
イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン  
a) 5-メチル-1-トリチル-1,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピ  
15 リダジン-4-オン

室温で5-メチル-1,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-  
オン [CAS No 76756-58-6] (Shih-Fong Chen  
and Raymond P. Panzica Journal of O  
rganic Chemistry 46, p2467, 1981; シー・  
20 フォング・チェン、レーモンド・ピー・パンジカ ジャーナル・オブ・オーガニ  
ック・ケミストリ 46、2467頁、1981) 78.8 g をジクロロメ  
タン 2.5 l に懸濁させ、トリエチルアミン 78.8 を加えた。トリチルクロラ  
イド 176 g を加え、3時間攪拌した。酢酸エチル 7.5 l を加え、水 3 l およ  
び塩化ナトリウムの飽和水溶液 3 l で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥  
25 し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘ  
キサン-酢酸エチル (20:80 から 0:100) 溶出分画より、標記化合物 1

36. 5 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 3.79 (s, 3H) 6.92 (s, 1H) 7.07-7.13 (m, 6H) 7.32-7.40 (m, 9H) 7.87 (s, 1H)

5 b) 2-クロロ-5-メチル-1-トリチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

窒素の雰囲気下、-75℃で5-メチル-1-トリチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン68.3gのテトラヒドロフラン4 l溶液にリチウムヘキサメチルジシラジド220ml(1.0モルテトラヒドロ  
10 フラン溶液)を加え、-75℃で1時間攪拌した後、ヘキサクロエタン82.3gのテトラヒドロフラン200ml溶液を加え、-20℃まで昇温させた。塩化アンモニウムの5%水溶液5 lを加え、酢酸エチル4 lで抽出した。有機層を水5 lおよび塩化ナトリウムの飽和水溶液5 lで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を *t*-ブチルメチルエーテル150mlに懸  
15 濁させ、濾取し、*t*-ブチルメチルエーテル100mlで二回洗浄した。標記化合物69.7gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 3.78 (s, 3H) 5.81 (s, 1H) 7.25-7.27 (m, 6H) 7.28-7.38 (m, 9H)

20 c) 4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1*H*-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエス  
テル

2-クロロ-5-メチル-1-トリチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン69.7gとピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル153.4gを混ぜ、窒素の雰囲気下で攪拌しながら100℃まで  
25 加熱した。反応液が回転しやすくなったら温度を150℃まで上げ、この温度で1時間反応させた。反応液を冷却した後、*t*-ブチルメチルエーテル250ml

に分散させ、懸濁物を濾取した。 *t*-ブチルメチルエーテル 200 ml で 2 回、水 200 ml で 3 回、また再び *t*-ブチルメチルエーテル 200 ml で 2 回洗浄し、乾燥した後、標記化合物 50.3 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- 5 δ 1.50 (s, 9H) 3.56-3.62 (m, 4H) 3.73-3.80 (m, 4H) 3.87 (s, 3H) 8.16 (s, 1H) 12.65 (br. s, 1H)

d) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル

- 10 窒素雰囲気下、15℃で4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 88.4 g の N, N-ジメチルホルムアミド 5.5 l 溶液に炭酸カリウム 43.9 g および 2-ブチニルブロマイド 27.8 ml を順次加えた。反応液を室温で 22 時間攪拌した後、水 10 l に注ぎ、酢酸エチル 5
- 15 l で抽出した。有機層を水 5 l で 2 回、塩化ナトリウムの飽和水溶液 5 l で順次洗浄し、水層を酢酸エチル 3 l で 2 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2 から 3:7) 溶出分画より、標記化合物 54.3 g を得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- δ 1.52 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 1H)

- e) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン
- 25 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-



1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 54. 3 g のジクロロメタン 200 ml 溶液にトリフルロ酢酸 200 ml を加え、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチル 500 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム 10% 水溶液 1 l を少しずつ加えた。追加後、酢酸エチル 1 l および水酸化ナトリウム 5 N 水溶液 500 ml を加え、有機層を分取した。その後さらに水層をジクロロメタン 1 l で5回抽出した。有機層を合わせ、水酸化ナトリウム 2 N 水溶液 500 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルより再結晶し、標記化合物 30. 5 g の結晶を得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.05-3.09 (m, 4H) 3.38-3.44 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 3H)

実施例 119-2. 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン ト

15 ルエン-4-スルホン酸塩

3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン 98. 7 mg をエタノール 1 ml に溶解し攪拌下、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 101 mg のエタノール 1 ml 溶液を加え、氷冷下2時間攪拌した。析出物を濾取し、50℃で1時間減圧乾燥し標記化合物 153. 2 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.79 (t, J= 2 Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 3.25-3.35 (m, 4H) 3.50-3.54 (m, 4H) 3.70 (s, 3H) 5.13 (d, J= 2 Hz, 2H) 7.10 (d, J= 8 Hz, 2H) 7.47 (d, J= 8 Hz, 2H) 8.25 (s, 1H) 8.79 (br. s, 2H)

25 また、この標記化合物 107. 95 mg を用いてアセトンより再結晶し、標記化合物 84. 9 mg の結晶を得た。

実施例 120 2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 3-t-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 9H-

5 フルオレン-9-イルメチルエステル

3-カルボキシピペリジン-1-カルボン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル 5.01 g の t-ブタノール 10 ml 溶液にジイソプロピルエチルアミン 1.84 g およびジフェニルホスホリルアジド 4.71 g を加え、窒素雰囲気下、60℃で18時間加熱した。反応液を冷却し、酢酸エチル 150 ml を  
10 加えた。有機層を5%硫酸水溶液 100 ml、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml、水 100 ml および塩化ナトリウムの飽和水溶液 100 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画より、標記化合物 1.88 g を得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.45 (s, 9H) 1.45-1.72 (m, 3H) 1.82-1.87 (br. s, 1H) 3.09-3.30 (br. s, 2H) 3.58 (br. s, 2H) 3.82-3.98 (br. s, 1H) 4.24 (t, J=7.2Hz, 1H) 4.27-4.48 (br. s, 2H) 4.52-4.59 (br. s, 1H) 7.32 (dd, J=10.3, 10.0Hz, 2H) 7.39 (t, J=10.0Hz, 2H) 7.59 (d, J=10.0Hz, 2H) 7.75 (d, J=10.3Hz, 2H)

20 b) ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステル

3-t-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル 1.88 g のエタノール 250 ml 溶液にジエチルアミン 25 ml を加え、18時間室温で攪拌した。減圧濃縮した後、残渣をトルエン 150 ml およびクエン酸 10%水溶液 100 ml に溶解した。水層を 5  
25 N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にして、ジクロロメタン 100 ml で2回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、標

記化合物 0.79 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.45 (s, 9H) 1.41-1.53 (m, 2H) 1.65-1.72 (m, 1H) 1.79-1.86 (m, 1H)  
2.48-2.56 (m, 1H) 2.64-2.70 (m, 1H) 2.78-2.86 (m, 1H) 3.06 (dd,  
5  $J=12.0, 4.0\text{Hz}$ , 1H) 3.48-3.62 (br. s, 1H) 4.71-4.88 (br. s, 1H)

c) 2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-  
メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリ  
フルオロ酢酸塩

2-クロロ-5-メチル-1-トリチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5  
10 -d] ピリダジン-4-オン 0.020 g およびピペリジン-3-イルカルバミ  
ン酸 t-ブチルエステル 0.040 g を混ぜ、窒素の雰囲気下、 $150^\circ\text{C}$  で 1  
時間反応させた。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、  
酢酸エチル溶出分画より、[1-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ  
1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペリジン-3-イル]  
15 カルバミン酸 t-ブチルエステル 0.016 g を得た。これの 0.0080 g  
を N, N-ジメチルホルムアミド 0.6 ml に溶解し、炭酸カリウム 0.003  
8 g および 2-ブチニルブロマイド 0.003 ml を加え、室温で 18 時間攪拌し  
た。反応液を酢酸エチル 1 ml および水 1 ml に分散し、有機層を濃縮した。残  
渣をジクロロメタン 0.5 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.5 ml を加えた。1  
20 時間後、反応液を濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニ  
トリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、  
標記化合物 0.0046 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.74-1.80 (br. s, 1H) 1.82 (br. s, 3H) 1.96-2.19 (br. m, 3H) 3.43-3.79 (br. m,  
25 5H) 3.86 (s, 3H) 5.05 (br. d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H) 5.23 (br. d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H) 8.15  
(s, 1H)

実施例 121     2-((3-アミノピペリジン-1-イル)-5-メチル-3-  
 ((3-メチル-2-ブテニル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリ  
 ダジン-4-オン)トリフルオロ酢酸塩

[1-((6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,  
 5   5-d]ピリダジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)-カルバミン酸 t-  
 ブチルエステル 0.0080 g および 4-ブロモ-2-メチル-2-ブテン 0.  
 004 ml を用いて実施例 120 と同様に標記化合物 0.0034 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.66-1.74 (br. s, 1H) 1.76 (s, 3H) 1.80 (s, 3H) 1.96-2.20 (br. m, 3H)  
 10 3.20-3.79 (br. m, 5H) 3.85 (s, 3H) 4.90-5.05 (m, 2H) 5.37-5.42 (m, 1H) 8.15  
 (s, 1H)

実施例 1 2 2. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンツアミド

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-(2-カルバモイルフェノキシ)-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 53.0 g をトリフルオロ酢酸 160 ml に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 1250 ml を滴下し、室温にて 1 時間 50 分攪拌した。白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、エタノールにて洗浄し、60℃で一晩乾燥し標記化合物を 42.8 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.78 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.82-2.86 (m, 4H) 3.18-3.22 (m, 4H) 3.36 (s, 3H) 4.91 (q, 2.4Hz, 2H) 6.58 (td, J=8.4, 1.2 Hz, 1H) 6.63 (dd, J=8.0, 0.8Hz, 1H) 7.14 (ddd, J=8.0, 7.2, 2.0Hz, 1H) 7.80 (dd, J=7.6, 2.0Hz, 1H)

- 15 MS *m/e* (ESI) 422 (MH<sup>+</sup>)

実施例 1 2 3. 7-(2-ブチニル)-2-(3-ヒドロキシプロピルスルファニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 7 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、3-メルカプト-1-プロパノール 20 μl、炭酸カリウム 6 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣に 5 N 塩酸水溶液 0.5 ml を加え、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記

化合物 3. 15 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 377 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 124. 7-(2-ブチニル)-2-(2-ヒドロキシプロピルスルファニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリ

5 ン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 123 において、3-メルカプト-1-プロパノールの代わりに、1-メルカプト-2-プロパノールを用いて実施例 123 と同様に処理し、標記化合物 1. 70 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 377 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

10 実施例 125. 7-(2-ブチニル)-2-(2,3-ジヒドロキシプロピルスルファニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 123 において、3-メルカプト-1-プロパノールの代わりに、3-メルカプト-1,2-プロパンジオールを用いて実施例 123 と同様に処理し、

15 標記化合物 2. 63 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 393 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 126. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

20 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 7 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、3-メルカプトプロピオン酸 20  $\mu$ l、炭酸カリウム 6 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。

25 有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル

—水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 4.60 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 391 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 5 実施例 127. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 126 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、2-メルカプトプロピオン酸を用いて実施例 126 と同様に処理し、標記化合物 6.10 mg を得た。

- 10 MS  $m/e$  (ESI) 391 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 128. 2-s-ブチルスルファニル-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 15 実施例 126 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、ブタン-2-チオールを用いて実施例 126 と同様に処理し、標記化合物 4.68 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 375 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 20 実施例 129. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-2-プロピルスルファニル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 126 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、プロパン-1-チオールを用いて実施例 126 と同様に処理し、標記化合物 4.61 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 361 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 25 実施例 130. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-シクロペンチルスルファニル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン

トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 6 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、シクロペンタンチオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 5. 1 5 m g を得た。

5 MS *m/e* (ESI) 387 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 1 3 1. 7-(2-ブチニル)-2-ドデシルスルファニル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

10 実施例 1 2 6 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、ドデカン-1-チオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 4. 9 6 m g を得た。

MS *m/e* (ESI) 487 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 1 3 2. 2-(2-アミノエチルスルファニル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-

15 オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 6 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、2-アミノエタンチオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 3. 9 8 m g を得た。

MS *m/e* (ESI) 362 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

20 実施例 1 3 3. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(チオフェン-2-イルスルファニル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

25 実施例 1 2 6 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、チオフェン-2-チオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 5. 1 1 m g を得た。

MS *m/e* (ESI) 401 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)



実施例 134. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 5 実施例 126 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-チオールを用いて実施例 126 と同様に処理し、標記化合物 2. 54 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 386 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

- 10 実施例 135. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-4-イルスルファニル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 126 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、ピリジン-4-チオールを用いて実施例 126 と同様に処理し、標記化合物 0. 77 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 396 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

- 15 実施例 136. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-フェニルスルファニル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 126 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、ベンゼンチオールを用いて実施例 126 と同様に処理し、標記化合物 1. 44 mg を得た。

- 20 MS *m/e* (ESI) 395 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 137. (R)-2-アミノ-3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

- 25 実施例 126 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、L-システインを用いて実施例 126 と同様に処理し、標記化合物 4. 38 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 406 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 1 3 8. 7 - (2 - ブチニル) - 2 - (2 - メチルプロピルスルファニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

- 5 実施例 1 2 6 において、3 - メルカプトプロピオン酸の代わりに、2 - メチル  
プロパン - 1 - チオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 4.  
5 2 m g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 375 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

- 実施例 1 3 9. 7 - (2 - ブチニル) - 2 - (1, 2 - ジメチルプロピルスル  
ファニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 7 - ジヒドロプ  
10 リン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 6 において、3 - メルカプトプロピオン酸の代わりに、3 - メチル  
ブタン - 2 - チオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 3. 0  
3 m g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 389 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

- 15 実施例 1 4 0. 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 -  
イル) - 2 - (ピリミジン - 2 - イルスルファニル) - 1, 7 - ジヒドロプリン  
- 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

- 実施例 1 2 6 において、3 - メルカプトプロピオン酸の代わりに、ピリミジン  
- 2 - チオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 3. 6 0 m g  
20 を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 397 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 1 4 1. 7 - (2 - ブチニル) - 2 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル  
スルファニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 7 - ジヒド  
ロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

- 25 実施例 1 2 6 において、3 - メルカプトプロピオン酸の代わりに、1 H - イミ  
ダゾール - 2 - チオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 5.

75 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 385 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 142. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(チアゾール-2-イルスルファニル)-1,7-ジヒドロプリン

5 -6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 126 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、チアゾール-2-チオールを用いて実施例 126 と同様に処理し、標記化合物 3.86 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 402 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

10 実施例 143. 7-(2-ブチニル)-2-(フラン-2-イルメチルスルファニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 126 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、(フラン-2-イル)メタンチオールを用いて実施例 126 と同様に処理し、標記化合物 4.

15 84 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 399 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 144. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

20 実施例 126 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、2-メルカプトアセトアミドを用いて実施例 126 と同様に処理し、標記化合物 1.86 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 376 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

25 実施例 145. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(チオフェン-2-イルメチルスルファニル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 6 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、(チオフェン-2-イル) メタンチオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 3. 3 5 m g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 415 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 5 実施例 1 4 6. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-[1-(チオフェン-2-イル) エチルスルファニル]-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 6 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、1-(チオフェン-2-イル) エタンチオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 0. 5 1 m g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 429 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 1 4 7. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 15 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 5 m g を 1-メチル-2-ピロリドン 0. 1 5 m l に溶解し、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオール 1 0 m g、炭酸カリウム 8 m g を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エ
- 20 チルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸 0. 4 0 m l に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0. 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 3. 7 5 m g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 399 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 25 実施例 1 4 8. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(4-メチルピリミジン-2-イルスルファニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒ

ドロブリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 147 において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールに代わり、4-メチルピリミジン-2-チオールを用いて実施例 147 と同様に処理し、標記化合物 4.00 mg を得た。

5 MS  $m/e$  (ESI) 411 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 149. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(ピラジン-2-イルスルファニル)-1,7-ジヒドロブリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

10 実施例 147 において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールに代わり、ピラジン-2-チオールを用いて実施例 147 と同様に処理し、標記化合物 4.00 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 411 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 150. 2-(ベンゾチアゾール-2-イルスルファニル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロ

15 ブリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 147 において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールに代わり、ベンゾチアゾール-2-チオールを用いて実施例 147 と同様に処理し、標記化合物 0.07 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 452 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

20 実施例 151. 2-(1H-ベンツイミダゾール-2-イルスルファニル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロブリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

25 実施例 147 において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールに代わり、1H-ベンツイミダゾール-2-チオールを用いて実施例 147 と同様に処理し、標記化合物 3.18 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 435 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 152. 2-(5-アミノ-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル  
スルファニル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-  
イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 147において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオール  
 5 代わりに、5-アミノ-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-チオールを用いて実  
 施例 147と同様に処理し、標記化合物 3. 62 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 418 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 153. 6-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-  
(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルフ  
 10 アニル]ニコチン酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 147において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオール  
 代わりに、6-メルカプトニコチン酸を用いて実施例 147と同様に処理し、標記  
 化合物 1. 01 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

15 実施例 154. 7-(2-ブチニル)-2-(4-メトキシフェニルスルファ  
ニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン  
-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 147において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオール  
 代わりに、4-メトキシベンゼンチオールを用いて実施例 147と同様に処理し、  
 20 標記化合物 4. 14 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 425 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 155. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(4-ニトロフェニ  
ルスルファニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-  
6-オン トリフルオロ酢酸塩

25 実施例 147において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオール  
 代わりに、4-ニトロベンゼンチオールを用いて実施例 147と同様に処理し、標

記化合物 1. 52 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 実施例 156. N-[2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]エチル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 147において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオール代わりに、N-(2-メルカプトエチル)アセトアミドを用いて実施例 147と同様に処理し、標記化合物 2. 39 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 404 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 10 実施例 157. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(5-メチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 147において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオール代わりに、5-メチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-チオールを用いて実

- 15 施例 147と同様に処理し、標記化合物 1. 24 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 417 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 158. 7-(2-ブチニル)-2-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イルスルファニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 20 実施例 147において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオール代わりに、4,6-ジメチルピリミジン-2-チオールを用いて実施例 147と同様に処理し、標記化合物 3. 11 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 425 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 実施例 159. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(4-メチルチアゾール-2-イルスルファニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩
- 25

実施例 147 において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールに代わり、4-メチルチアゾール-2-チオールを用いて実施例 147 と同様に処理し、標記化合物 4.01 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 416 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 5 実施例 160. 2-(ベンツオキサゾール-2-イルスルファニル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 147 において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールに代わり、ベンツオキサゾール-2-チオールを用いて実施例 147 と同様に処理

- 10 し、標記化合物 0.84 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 436 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 161. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-([1,3,4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 15 実施例 147 において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールに代わり、[1,3,4]チアジアゾール-2-チオールを用いて実施例 147 と同様に処理し、標記化合物 1.95 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 403 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 20 実施例 162. 2-アリルスルファニル-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 147 において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールに代わり、アリルメルカプタンを用いて実施例 147 と同様に処理し、標記化合物 2.85 mg を得た。

- 25 MS  $m/e$  (ESI) 359 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 163. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(3-メチルスルフ



アニルフェニルアミノ) - 8 - (ピペラジン-1-イル) - 1, 7-ジヒドロブ  
リン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 実施例 147 において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールに代  
わりに、3-メチルスルファニルフェニルアミンを用いて実施例 147 と同様に  
5 処理し、標記化合物 1. 32 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 424 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 164. 7 - (2-ブチニル) - 1-メチル-8 - (ピペラジン-1-  
イル) - 2 - (チオモルフォリン-4-イル) - 1, 7-ジヒドロプリン-6-  
オン トリフルオロ酢酸塩

- 10 実施例 147 において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チ奥ールの代  
わりに、チオモルフォリンを用いて実施例 147 と同様に処理し、標記化合物 5.  
33 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 388 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

- 実施例 165. 2 - [7 - (2-ブチニル) - 1-メチル-6-オキソ-8-  
15 (ピペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスル  
ファニル] - 2-メチルプロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 147 において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チ奥ールの代  
わりに、2-メルカプト-2-メチルプロピオン酸を用いて実施例 147 と同様  
に処理し、標記化合物 1. 63 mg を得た。

- 20 MS  $m/e$  (ESI) 405 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 166. 7 - (2-ブチニル) - 2 - (N-イソプロピルメチルアミノ)  
- 1-メチル-8 - (ピペラジン-1-イル) - 1, 7-ジヒドロプリン-6-  
オン トリフルオロ酢酸塩

- 4 - [7 - (2-ブチニル) - 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7  
25 -ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチ  
ルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0. 15 ml に溶解し、N-イ

ソプロピルメチルアミン 30  $\mu$  l を加えた。80°C にて 12 時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.60 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 1.66 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 358 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 167. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]  
ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

10 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 5 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.2 ml に溶解し、3-シアノフェノール 5 mg、水素化ナトリウム 8 mg を加え、90°C にて 3 時間攪拌した。反応液に 1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 1.02 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 404 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

20 実施例 168. 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]  
ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

実施例 167 において、3-シアノフェノールの代わりに、4-シアノフェノールを用いて実施例 167 と同様に処理し、標記化合物 2.76 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 404 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

25 実施例 169. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-2-(3-トリルオキシ)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリ

フルオロ酢酸塩

実施例 167 において、3-シアノフェノールの代わりに、3-メチルフェノールを用いて実施例 167 と同様に処理し、標記化合物 3.14 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 393 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 5 実施例 170. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(2-メチルスルファニルフェノキシ)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 167 において、3-シアノフェノールの代わりに、2-メチルスルファニルフェノールを用いて実施例 167 と同様に処理し、標記化合物 3.50 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 425 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 10 実施例 171. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

- 15 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 5 mg、3-ヒドロキシ安息香酸 エチルエステル 10 mg を N-メチルピロリドン 0.2 ml に溶解し、水素化ナトリウム 8 mg を加えた。90°C にて 3 時間攪拌し、反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をエタノール 0.4 ml、5 N-水酸化ナトリウム水溶液 0.1 ml に溶解し、50°C にて終夜攪拌した。反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。)にて精製し、標記化合物 1.09 mg を
- 20 得た。

MS  $m/e$  (ESI) 423 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 172. 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]

安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

- 実施例 171 において、3-ヒドロキシ安息香酸の代わりに、4-ヒドロキシ  
 5 安息香酸 エチルエステルを用いて実施例 171 と同様に処理し、標記化合物 1.  
 55 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 423 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 173. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-2-(2-トリルオキシ)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリ

10 フルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 7 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.2 ml に溶解し、2-メチルフェノール 5 mg、炭酸カリウム 8 mg を加え、90℃にて5時間攪拌した。  
 15 反応液に 1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 4.40 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 393 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

20 実施例 174. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-2-(4-トリルオキシ)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 173 において、2-メチルフェノールの代わりに、4-メチルフェノールを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 3.95 mg を得た。

25 MS  $m/e$  (ESI) 393 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 175. 7-(2-ブチニル)-2-(2-メトキシフェノキシ)-1

ーメチルー 8- (ピペラジン-1-イル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オン  
トリフルオロ酢酸塩

実施例 173 において、2-メチルフェノールの代わりに、2-メトキシフェノールを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 5. 24 mg を得た。

5 MS  $m/e$  (ESI) 409 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 176. 7- (2-ブチニル) -2- (3-メトキシフェノキシ) -1  
ーメチルー 8- (ピペラジン-1-イル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オン  
トリフルオロ酢酸塩

10 実施例 173 において、2-メチルフェノールの代わりに、3-メトキシフェノールを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 2. 84 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 409 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 177. 7- (2-ブチニル) -2- (4-メトキシフェノキシ) -1  
ーメチルー 8- (ピペラジン-1-イル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オン  
トリフルオロ酢酸塩

15 実施例 173 において、2-メチルフェノールの代わりに、4-メトキシフェノールを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 5. 61 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 409 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 178. 4- [7- (2-ブチニル) -1-メチルー 6-オキソ-8-  
(ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]

20 ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 173 において、2-メチルフェノールの代わりに、4-ヒドロキシベンゼンスルホンアミドを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 4. 21 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 458 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

25 実施例 179. 4- [7- (2-ブチニル) -1-メチルー 6-オキソ-8-  
(ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]

－3－メトキシベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

実施例 173 において、2－メチルフェノールの代わりに、4－ヒドロキシ－3－メトキシベンゾニトリルを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 4. 24 mg を得た。

5 MS  $m/e$  (ESI) 434 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 180. 2－[7－(2－ブチニル)－1－メチル－6－オキソ－8－(ピペラジン－1－イル)－6, 7－ジヒドロ－1H－プリン－2－イルオキシ]  
ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

10 実施例 173 において、2－メチルフェノールの代わりに、2－シアノフェノールを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 5. 26 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 404 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 181. 4－[7－(2－ブチニル)－1－メチル－6－オキソ－8－(ピペラジン－1－イル)－6, 7－ジヒドロ－1H－プリン－2－イルオキシ]  
ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

15 実施例 173 において、2－メチルフェノールの代わりに、4－ヒドロキシベンツアミドを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 4. 80 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 422 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 182. 2－[7－(2－ブチニル)－1－メチル－6－オキソ－8－(ピペラジン－1－イル)－6, 7－ジヒドロ－1H－プリン－2－イルオキシ]

20 安息香酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 173 において、2－メチルフェノールの代わりに、2－ヒドロキシ安息香酸 エチルエステルを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 4. 38 mg を得た。

25 MS  $m/e$  (ESI) 451 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 183. 7－(2－ブチニル)－1－メチル－8－(ピペラジン－1－

イル) - 2 - (ピリミジン - 2 - イルオキシ) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 -  
オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 173 において、2-メチルフェノールの代わりに、ピリミジン - 2 -  
 オールを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 1. 12 mg を得た。

5 MS *m/e* (ESI) 381 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 184. 7 - (2 - ブチニル) - 2 - (4, 6 - ジメチルピリミジン -  
2 - イルオキシ) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 7 - ジヒ  
ドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 173 において、2-メチルフェノールの代わりに、4, 6 - ジメチル  
 10 ピリミジン - 2 - オールを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 0.  
 66 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 409 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 185. 3 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 -  
(ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ]

15 ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7  
 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチ  
 ルエステル 6 mg、3 - ヒドロキシ安息香酸 エチルエステル 10 mg を N - メ  
 チルピロリドン 0. 2 ml に溶解し、炭酸カリウム 10 mg を加えた。90°C にて  
 20 3 時間攪拌し、反応液に 1 N - 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を  
 濃縮し、残渣をアンモニア (7 N メタノール溶液) 1. 0 ml に溶解し、50°  
 C にて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮  
 した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相  
 (0. 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 1. 91  
 25 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 422 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 186. 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]-3,5-ジメチル安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 7 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.2 ml に溶解し、4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル安息香酸 8 mg、炭酸カリウム 8 mg を加え、100℃にて2時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 2.71 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 451 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

- 実施例 187. 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]-3-フルオロ安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 186 において、4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル安息香酸の代わりに、3-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸を用いて実施例 186 と同様に処理し、標記化合物 3.49 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 441 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

- 20 実施例 188. [4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]フェニル] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩

- 実施例 186 において、4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル安息香酸の代わりに、(4-ヒドロキシフェニル) 酢酸を用いて実施例 186 と同様に処理し、標記化合物 3.45 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 437 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)



実施例 189. [2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-  
-(ピペラジニン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキ  
シ]フェニル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

- 5 実施例 186において、4-ヒドロキシ-3, 5-ジメチル安息香酸の代わりに、(2-ヒドロキシフェニル)酢酸を用いて実施例 186と同様に処理し、標記化合物 1.34 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 437 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 10 実施例 190. 2-(2-アセチルフェノキシ)-7-(2-ブチニル)-1-  
-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン  
トリフルオロ酢酸塩

実施例 186において、4-ヒドロキシ-3, 5-ジメチル安息香酸の代わりに、1-(2-ヒドロキシフェニル)エタノンを用いて実施例 186と同様に処理し、標記化合物 1.99 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 421 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 15 実施例 191. 7-(2-ブチニル)-2-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-  
1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-  
オン トリフルオロ酢酸塩

- 20 実施例 186において、4-ヒドロキシ-3, 5-ジメチル安息香酸の代わりに、2, 6-ジフルオロフェノールを用いて実施例 186と同様に処理し、標記化合物 5.26 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 415 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 25 実施例 192. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-ペンタフルオロフェ  
ノキシ-8-(ピペラジニン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン ト  
リフルオロ酢酸塩

- 実施例 186において、4-ヒドロキシ-3, 5-ジメチル安息香酸の代わりに、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノールを用いて実施例 186と同

様に処理し、標記化合物 5.61 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 469 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 193. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェノキシ]-1,7-ジ

5 ヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸  $t$ -ブチルエステル 30 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 1 ml に溶解し、1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピロリジン 15 mg、炭酸カリウム 11 mg を加え、100℃にて2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解して濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 23.7 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 476 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

15

実施例 194. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]-N-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

- 20 2-ヒドロキシ-N-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ベンツアミドを用いて実施例 193 と同様に処理し、標記化合物 3.05 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 533 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 195. 5-アセチル-2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-

25 2-イルオキシ]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 193 において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピロリジンの代わ

りに、5-アセチルサリチルアミドを用いて、実施例193と同様に処理し、標記化合物0.82mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 464 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 5 実施例196. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例193において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピロリジンの代わりに、チオサリチル酸を用いて、実施例193と同様に処理し、標記化合物0.70mgを得た。

- 10 MS  $m/e$  (ESI) 439 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例197. 6-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]ニコチンアミド トリフルオロ酢酸塩

- 15 実施例193において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピロリジンの代わりに、6-アミノニコチンアミドを用いて実施例193と同様に処理し、標記化合物1.43mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 422 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 20 実施例198. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ピリジン-2-カルボン酸アミド トリフルオロ酢酸塩

実施例193において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピロリジンの代わりに、3-ヒドロキシピコリンアミドを用いて実施例193と同様に処理し、標記化合物1.44mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 423 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 25 実施例199. N-t-ブチル-2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン

ー2-イルアミノ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 193 において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わりに、2-アミノ-N-t-ブチルベンツアミドを用いて実施例 193 と同様に処理し、標記化合物 0.87 mg を得た。

5 MS *m/e* (ESI) 477 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 200、201. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

10 実施例 193 において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わりに、2-アミノベンツアミドを用いて実施例 193 と同様に処理し、極性側標記化合物 1.36 mg、非極性側標記化合物 0.39 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 477 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 202. N-[3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル

15 オキシ] フェニル] アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 193 において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わりに、3-アセトアミドフェノールを用いて実施例 193 と同様に処理し、標記化合物 10.79 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 436 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

20 実施例 203. N-[4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] フェニル] アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 193 において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わりに、4-アセトアミドフェノールを用いて実施例 193 と同様に処理し、標記  
25 化合物 11.38 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 436 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 204. 2- [N- [7- (2-ブチニル) -1-メチル-6-オキソ  
-8- (ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]  
メチルアミノ] 安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

- 5 実施例 193 において、1- (4-ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わ  
りに、N-メチルアントラニル酸を用いて実施例 193 と同様に処理し、標記化  
合物 3. 48 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 436 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 205. 2- [7- (2-ブチニル) -1-メチル-6-オキソ-8-  
(ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]

- 10 安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 193 において、1- (4-ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わ  
りに、サリチル酸を用いて実施例 193 と同様に処理し、標記化合物 25. 75  
mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 423 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

- 15 実施例 206. 2- [7- (2-ブチニル) -1-メチル-6-オキソ-8-  
(ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]  
ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

- 20 実施例 193 において、1- (4-ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わ  
りに、2-アミノベンゼンスルホンアミドを用いて実施例 193 と同様に処理し、  
標記化合物 0. 91 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 457 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 207. 2- [7- (2-ブチニル) -1-メチル-6-オキソ-8-  
(ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルフ  
アニル] 安息香酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

- 25 実施例 193 において、1- (4-ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わ  
りに、チオサリチル酸エチルを用いて実施例 193 と同様に処理し、標記化合物

0.66 mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 467 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 208. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]

5 ピリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 193において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピロリジンの代わりに、3-ヒドロキシピコリン酸を用いて実施例 193と同様に処理し、標記化合物 4.36 mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 424 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

10 実施例 209. N[2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]フェニル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 193において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピロリジンの代わりに、2-アセトアミドフェノールを用いて実施例 193と同様に処理し、標記

15 化合物 0.126 mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 436 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 210. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]-N,N-ジメチルベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

- 20 サリチル酸 100 mg とジメチルアミン 2 モルテトラヒドロフラン溶液 0.76 ml を N,N-ジメチルホルムアミド 1 ml に溶解し、ジエチルシアノホスホネート 109  $\mu$ l、トリエチルアミン 250  $\mu$ l を加え、室温で 5.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣の 3 分の 1 量に 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 20 mg、炭酸カリウム、1-メチル-2-ピロリドン 1 ml
- 25

を加え、150℃にて1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解して濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物1.06mgを得た。

5 MS *m/e* (ESI) 450 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例211. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-[2-(チアゾリジン-3-カルボニル)フェノキシ]-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例210において、ジメチルアミンの代わりに、チアゾリジンを用いて実

10 施例210と同様に処理し、標記化合物2.10mgを得た。

MS *m/e* (ESI) 494 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例212. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-[2-(ピロリジン-1-カルボニル)フェノキシ]-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

15 実施例210において、ジメチルアミンの代わりに、ピロリジンを用いて実施例210と同様に処理し、標記化合物6.86mgを得た。

MS *m/e* (ESI) 476 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例213. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-[2-(モルホリン-4-カルボニル)フェノキシ]-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジ

20 ヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例210において、ジメチルアミンの代わりに、モルホリンを用いて実施例210と同様に処理し、標記化合物3.63mgを得た。

MS *m/e* (ESI) 492 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

25 実施例214. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

実施例 215. [7-(2-ブチニル)-2-シアノメチル-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-2-イル] アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg をアセトニトリル 0.8 ml に溶解し、水素化ナトリウム 8 mg を加え、60℃にて3時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 1.85 mg（実施例 214）、2.20 mg（実施例 215）を得た。

（実施例 214）MS  $m/e$  (ESI) 326 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

（実施例 215）MS  $m/e$  (ESI) 367 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 15 実施例 216. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(2-オキソプロピル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg をアセトン 0.8 ml に溶解し、水素化ナトリウム 8 mg を加え、60℃にて3時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 1.17 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 343 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 25 実施例 217. 7-(2-ブチニル)-2-エチニル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸



## 塩

- トリメチルシリルアセチレン  $50 \mu\text{l}$  をテトラヒドロフラン  $1.0 \text{ ml}$  に溶解し、*n*-ブチルリチウム ( $1.56 \text{ M}$  ヘキサン溶液)  $0.27 \text{ ml}$  を  $-78^\circ\text{C}$  で加えた。 $0^\circ\text{C}$  で  $15$  分攪拌後、反応液にテトラヒドロフラン  $1.0 \text{ ml}$  に溶解した 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル  $10 \text{ mg}$  を加えた。室温で  $30$  分攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をメタノール  $1.0 \text{ ml}$  に溶解し、炭酸カリウム  $10 \text{ mg}$  を加えた。室温で  $1$  時間攪拌後、
- 10 反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 ( $0.1\%$  トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物  $1.06 \text{ mg}$  を得た。

MS  $m/e$  (ESI)  $311 (\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH})$

- 15 実施例 218. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(プロパン-2-スルフィニル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル  $6 \text{ mg}$  を 1-メチル-2-ピロリドン  $0.15 \text{ ml}$  に溶解し、2-プロパンチオール  $20 \mu\text{l}$ 、炭酸カリウム  $6 \text{ mg}$  を加え、室温にて  $5$  時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をジクロロメタン  $0.30 \text{ ml}$  に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却した。これに *m*-クロロ過安息香酸  $5 \text{ mg}$  を加え、 $-78^\circ\text{C}$  にて  $15$  分攪拌した。
- 25 反応液に亜硫酸ナトリウム飽和水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸  $0.40 \text{ ml}$  に溶解し、窒素ガスを

吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物0.89mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 377 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

5 実施例 219. N-アセチル-N-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル8mgを20%アンモニア水溶液0.2mlに溶解し、80℃にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をピリジン0.4mlに溶解し、無水酢酸0.05mlを加え、室温にて48時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物1.49mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 386 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 220. N-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

- 20 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル8mgを20%アンモニア水溶液0.2mlに溶解し、80℃にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をピリジン0.4mlに溶解し、無水酢酸0.05mlを加え、室温にて48時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をメタノールに溶解し、炭酸カリウム10mgを加え、室温にて6時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液

体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物1.36mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 344 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例221. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル8mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15mlに溶解し、ヒドロキシアセトニトリル50 $\mu$ l、水素化ナトリウム5mgを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物2.12mgを得た。

15 MS  $m/e$  (ESI) 342 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例222. N-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]グアニジン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル7mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15mlに溶解し、グアニジン10mgを加え、90℃にて12時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸1.0mlに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物3.20mgを得た。

25 MS  $m/e$  (ESI) 344 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 223. 7-(2-ブチニル)-2-メチルスルファニル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩  
 a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]

5 ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 50 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 1.2 ml に溶解し、(2-クロロメトキシエチル) トリメチルシラン 44  $\mu$ l、炭酸カリウム 34 mg を加え、室温にて  
 10 2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 55 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13)

- $\delta$  0.07 (s, 9H) 0.97 (t, J=8.4Hz, 2H) 1.49 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H)  
 15 3.40-3.44 (m, 4H) 3.58-3.62 (m, 4H) 3.71 (t, J=8.4Hz, 2H) 4.92 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.67 (s, 2H)

b) 7-(2-ブチニル)-2-メチルスルファニル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピ  
 20 ペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、メチルメルカプタン (30%、メタノール溶液) 50  $\mu$ l、炭酸カリウム 10 mg を加え、室温にて 5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、  
 25 残渣をトリフルオロ酢酸 0.60 ml に溶解し、室温で 5時間攪拌後、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニト

リルー水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 3.99 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 319 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 5 実施例 224. 7-(2-ブチニル)-2-イソプロピルスルファニル-8-(ピペラジーン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 223 において、メチルメルカプタンの代わりに、プロパン-2-チオール ナトリウム塩を用いて実施例 223 と同様に処理し、標記化合物 2.97 mg を得た。

- 10 MS  $m/e$  (ESI) 347 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 225. 2-t-ブチルスルファニル-7-(2-ブチニル)-8-(ピペラジーン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 15 実施例 223 において、メチルメルカプタンの代わりに、2-メチル-2-プロパンチオール ナトリウム塩を用いて実施例 223 と同様に処理し、標記化合物 2.99 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 361 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 20 実施例 226. 7-(2-ブチニル)-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 8 mg、炭酸カリウム 10 mg  
25 g を加え、50℃にて5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸 0.

60 ml に溶解し、室温で5時間攪拌後、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物1.46 mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 298 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

5 実施例 227. 2-[7-(2-ブチニル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル6 mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15 mlに溶解し、サリチルアミド8 mg、炭酸カリウム8 mgを加え、100℃にて3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸0.80 mlに溶解し、室温で5時間攪拌後、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物2.45 mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 408 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

20 実施例 228. 4-[7-(2-ブチニル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 227において、サリチルアミドの代わりに、4-ヒドロキシ安息香酸を用いて実施例 227と同様に処理し、標記化合物1.55 mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 409 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

25 実施例 229. 7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルカルボニトリル 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 実施例 96 a で得られた 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、シアン化ナトリウム 10 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 0.3 ml の混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー (50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し標記化合物 6.1 mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.83 (s, 3H) 3.50 (s, 4H) 3.58-3.64 (m, 4H) 4.99 (s, 2H) 5.74 (s, 2H) 7.02 (d, J=8Hz, 1H) 7.44 (t, J=8Hz, 1H) 7.55 (t, J=8Hz, 1H) 7.74 (d, J=8Hz, 1H)

- 15 b) 7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル塩酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6.1 mg、トリフルオロ酢酸 0.2 ml の混合物を室温 20 分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を 20-60% メタノール/水 (0.1% 濃塩酸) 溶媒を用いて逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 5.0 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

- 25 δ 1.80 (s, 3H) 3.30 (s, 4H) 3.60-3.70 (m, 4H) 5.09 (s, 2H) 5.60 (s, 2H) 7.27 (d, J=8Hz, 1H) 7.54 (t, J=8Hz, 1H) 7.68 (t, J=8Hz, 1H) 7.94 (d, J=8Hz, 1H)

9.36 (br. s, 2H)

実施例 230. 3-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ピリジン-2-カルボン酸アミド トリフルオロ酢酸塩

- 5 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 7 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.2 ml に溶解し、3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸アミド 8 mg、炭酸カリウム 8 mg を加え、100℃にて2時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸
- 10 エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 2.93 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 524 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 15 実施例 231. 4-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 230において、3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸アミドの代わりに、4-ヒドロキシベンゼンスルホンアミドを用いて実施例 230と同様に

- 20 処理し、標記化合物 1.90 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 559 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 232. 2-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

- 25 実施例 230において、3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸アミドの代わりに、2-シアノフェノールを用いて実施例 230と同様に処理し、標記化合



物 2. 15 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 505 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

- 実施例 233. 4-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 230 において、3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸アミドの代わりに、4-ヒドロキシ安息香酸を用いて実施例 230 と同様に処理し、標記化合物 3. 74 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 524 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

- 10 実施例 234. 2-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 230 において、3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸アミドの代わりに、サリチルアミドを用いて実施例 230 と同様に処理し、標記化合物 3.

- 15 74 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 523 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

- 実施例 235. 2-[7-(2-ブチニル)-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

- 20 a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1

- 25 00 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 1.2 ml に溶解し、4-シアノベンジルブロマイド 97 mg、炭酸カリウム 68 mg を加えた。室温にて 4 時間攪拌

後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 71 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)

- 5  $\delta$  1.49 (s, 9H) 1.84 (t,  $J=2.5\text{Hz}$ , 3H) 3.43-3.47 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4H) 4.94 (q,  $J=2.5\text{Hz}$ , 2H) 5.53 (s, 2H) 7.42 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.62 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

- b) 2-[7-(2-ブチニル)-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸  $t$ -ブチルエステル 12 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml に溶解し、サリチルアミド 10 mg、炭酸カリウム 10 mg を加え、100℃にて 12 時間攪拌した。反応液に 1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 6.69 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 523 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

- 20 実施例 236. 7-(2-ブチニル)-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸  $t$ -ブチルエステル 12 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 10 mg を加え、50℃にて 2 時間攪拌した。反

応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物3.87mgを得た。

5 MS *m/e* (ESI) 413 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例237. 4-[7-(2-ブチニル)-2-メチルスルファニル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロプリン-1-イルメチル]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(4-シアノベンジル)-6-  
10 -オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル12mgを1-メチル-2-ピロリドン0.3mlに溶解し、メチルメルカプタン（30%、メタノール溶液）20 $\mu$ l、炭酸カリウム10mgを加え、50℃にて2時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、  
15 濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物6.69mgを得た。

MS *m/e* (ESI) 434 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例238. 2-[7-(2-ブチニル)-1-(3-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(3-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

25 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル1

00 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 1.2 ml に溶解し、3-シアノベンジルブロマイド 97 mg、炭酸カリウム 68 mg を加えた。室温にて 12 時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物

5 71 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.43-3.47 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4H) 4.94 (q, 2.5Hz, 2H) 5.53 (s, 2H) 7.42 (d, J=8.0 Hz, 2H) 7.62 (d, J=8.0 Hz, 2H)

10 b) 2-[7-(2-ブチニル)-1-(3-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(3-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カル

15 ボン酸 t-ブチルエステル 12 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml に溶解し、サリチルアミド 10 mg、炭酸カリウム 10 mg を加え、100℃にて 5 時間攪拌した。反応液に 1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 8.76 mg を得た。

MS m/e (ESI) 523 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 239. 7-(2-ブチニル)-1-(3-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル トリフルオロ酢酸塩

25 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(3-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カル

- ボン酸 t-ブチルエステル 12 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 10 mg を加え、50℃にて1時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 4.96 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 413 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 実施例 240. 1-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-7, 8-ジヒドロ-1H, 6H-5-オキサ-1, 3, 4, 8a-テトラアザシクロ  
 10 ペンタ [b] ナフタレン-9-オン 塩酸塩  
a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-[3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) プロピル]-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 実施例 95 a で得られた 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキ  
 15 ソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸  
 t-ブチルエステル 20 mg、2-(3-ブロモプロポキシ) テトラヒドロピ  
 ラン 20  $\mu$ l、無水炭酸カリウム 20 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 0.2  
 ml の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層  
 を水洗、飽和食塩水洗いの後濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー (70%  
 20 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 8 mg を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

- $\delta$  1.49 (s, 9H) 1.50-1.81 (m, 6H) 1.83 (t,  $J=2Hz$ , 3H) 2.06 (quint,  $J=7Hz$ , 2H)  
 3.38-3.62 (m, 10H) 3.80-3.90 (m, 2H) 4.34-4.47 (m, 2H) 4.59 (t,  $J=3Hz$ , 1H)  
 4.92 (q,  $J=2Hz$ , 2H)  
 25 b) 4-[1-(2-ブチニル)-9-オキソ-1, 7, 8, 9-テトラアザシ  
クロペンタ [b] ナフタレン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ

チルエステル

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-[3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)プロピル]-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、エタノール 0.2 ml、触媒量のパラトルエンスルホン酸一水和物の混合物を室温で4時間攪拌後、無水炭酸カリウム 40 mg を加え、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗いの後濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー (20%メタノール/酢酸エチル) で精製し、標記化合物 3 mg を得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, J=2Hz, 3H) 2.18-2.26 (m, 2H) 3.37-3.43 (m, 4H) 3.56-3.62 (m, 4H) 4.07 (t, J=6Hz, 2H) 4.43 (t, J=5Hz, 2H) 4.88 (q, J=2Hz, 2H)

c) 1-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-7,8-ジヒドロ-1H,6H-5-オキサ-1,3,4,8a-テトラアザシクロペンタ[b]ナフタレン-9-オン 塩酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-9-オキソ-1,7,8,9-テトラアザシクロペンタ[b]ナフタレン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 3 mg、トリフルオロ酢酸 0.5 ml の混合物を室温 20 分攪拌した後濃縮した。残渣を 20-50%メタノール/水 (0.1%濃塩酸) 溶媒を用いて逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 2.1 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.79 (s, 3H) 2.08-2.16 (m, 2H) 3.27 (br. s, 4H) 3.44-3.54 (m, 4H) 3.90 (t, J=6Hz, 2H) 4.38 (t, J=5Hz, 2H) 4.94 s, 2H) 9.02 (br. s, 2H)

25 実施例 241. 1-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-5-オキサ-1,3,4,7a-テトラアザ-s-インダ

セン-8-オン 塩酸塩

実施例 240 において、2-(3-プロモプロポキシ) テトラヒドロピランの代わりに、2-(2-プロモエトキシ) テトラヒドロピランを用いて実施例 240 と同様に合成した。

5 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (s, 3H) 3.27 (br. s, 4H) 4.19 (t, J=8Hz, 2H) 4.70 (t, J=8Hz, 2H) 4.94 (s, 2H) 9.06 (br. s, 2H)

実施例 242. 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ 1H-プリ

10 ン-2-カルボニトリル 塩酸塩

a) 3-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 ベンジル  
エステル

ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステル 24. 3 g、トリエチルアミン 26 ml、酢酸エチル 300 ml の混合物に、氷冷下クロロギ酸ベンジル (30% トルエン溶液) 88 g を 30 分かけて滴下した。反応液をろ過して不溶物を除き、ろ液をさらに少量のシリカゲルを通してろ過、濃縮した。

残渣にエタノール 200 ml、5 モル水酸化ナトリウム水溶液 40 ml を加え室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に水 200 ml を加え、tert-ブチルメチルエーテルで抽出した。この水層に 5 モル塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、油状残渣 30.9 g を得た。

この残渣 30 g、ジフェニルリン酸アジド 24. 5 ml、トリエチルアミン 15. 9 ml、tert-ブタノール 250 ml の混合物を室温で 1. 5 時間攪拌し、さらに 100℃の油浴中 20 時間加熱攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチル-水で抽出、有機層を薄い炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を 10-20% 酢酸エチル/

ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、さらに酢酸エチルーヘキサンで再結晶し標記化合物 21.4 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.43 (s, 9H) 1.48-1.92 (m, 4H) 3.20-3.80 (m, 5H) 4.58 (br. s, 1H) 5.13 (s, 2H) 7.26-7.40 (m, 5H)

b) ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステル

3-t-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 ベンジルエステル 10 g、10%パラジウム炭素 500 mg、エタノール 100 ml の混合物を水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。触媒をろ過して除き、ろ液を濃縮乾固して標記化合物 6.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.44 (s, 9H) 1.47-1.80 (m, 4H) 2.45-2.60 (m, 1H) 2.60-2.75 (m, 1H) 2.75-2.90 (m, 1H) 3.05 (dd,  $J=3\text{Hz}$ ,  $12\text{Hz}$ , 1H) 3.57 (br. s, 1H) 4.83 (br. s, 1H)

c) [1-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

7-(2-ブチニル)-2,6,8-トリクロロ-7H-プリン 1.25 g、ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステル 1.0 g、アセトニトリル 10 ml の混合物を室温で 10 分攪拌後、トリエチルアミン 0.63 ml を 10 分かけて滴下、そのまま室温で 30 分攪拌した。反応液を酢酸エチルー水で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を t-ブチルメチルエーテル-ヘキサンで結晶化し、標記化合物 1.79 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.43 (s, 9H) 1.60-2.02 (m, 4H) 1.83 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 3.32-3.41 (m, 1H) 3.42-3.52 (m, 1H) 3.67-3.76 (m, 1H) 3.80-3.91 (m, 1H) 4.76-4.90 (m, 3H)

d) [1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ



－1H－プリン－8－イル] ピペリジン－3－イル] カルバミン酸 t－ブチル  
エステル

- [1－[7－(2－ブチニル)－2, 6－ジクロロ－7H－プリン－8－イル]  
ピペリジン－3－イル] カルバミン酸 t－ブチルエステル 1. 79 g、酢酸ナ  
5 トリウム 1. 0 g、ジメチルスルホキシド 18 ml の混合物を 120℃の油浴中  
3時間加熱攪拌した。油浴から外し、反応液に水 18 ml を加え室温まで冷却し  
た。結晶をろ過、水洗、t－ブチルメチルエーテル洗いの後乾燥して標記化合物  
1. 59 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

- 10 δ 1.39 (s, 9H) 1.34-1.88 (m, 4H) 1.78 (s, 3H) 2.81 (t, J=11Hz, 1H) 2.95 (t,  
J=11Hz, 1H) 3.48-3.60 (m, 2H) 3.64 (d, J=6Hz, 1H) 4.90 (s, 2H) 6.94 (d, J=8Hz,  
1H)

- e) [1－[7－(2－ブチニル)－2－クロロ－1－(2－シアノベンジル)－  
6－オキソ－6, 7－ジヒドロ－1H－プリン－8－イル] ピペリジン－3－イ  
15 ル] カルバミン酸 t－ブチルエステル

- [1－[7－(2－ブチニル)－2－クロロ－6－オキソ－6, 7－ジヒドロ  
－1H－プリン－8－イル] ピペリジン－3－イル] カルバミン酸 t－ブチル  
エステル 100 mg、無水炭酸カリウム 66 mg、2－シアノベンジルブロマイ  
ド 70 mg、N, N－ジメチルホルムアミド 1 ml の混合物を室温で 5 時間攪拌  
20 した。反応液を酢酸エチル－水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水  
硫酸マグネシウム乾燥後濃縮した。残渣を 50% 酢酸エチル／ヘキサンでシリカ  
ゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物 44. 7 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- 25 δ 1.44 (s, 9H) 1.59-1.81 (m, 2H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 1.86-1.94 (m, 2H)  
3.20-3.50 (m, 3H) 3.66 (d, J=7Hz, 1H) 3.86 (br. s, 1H) 4.88-5.06 (m, 3H) 5.72  
(s, 2H) 7.06 (d, J=8Hz, 1H) 7.38 (t, J=8Hz, 1H) 7.51 (t, J=8Hz, 1H) 7.70 (d,

J=8Hz, 1H)

f) [1-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

- 5 [1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル 15 mg、シアン化ナトリウム 20 mg、N,N-ジメチルホルムアミド 0.2 ml の混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗いの後濃縮した。

- 10 残渣を 50%酢酸エチル/ヘキサン溶媒で薄層クロマトグラフィー (3 回展開) 精製し、標記化合物 10.3 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- δ 1.44 (s, 9H) 1.52-1.98 (m, 4H) 1.81 (t, J=2Hz, 3H) 3.24 (dd, J=7Hz, 12Hz, 1H) 3.30-3.40 (m, 1H) 3.46-3.56 (m, 1H), 3.72 (d, J=12Hz, 1H) 3.86 (br. s, 1H) 4.86-5.10 (m, 3H) 5.73 (s, 2H) 7.00 (d, J=8Hz, 1H) 7.42 (t, J=8Hz, 1H) 7.54 (dt, J=2Hz, 8Hz, 1H) 7.73 (dd, J=2Hz, 8Hz, 1H)

g) 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

- 20 [1-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル 10.3 mg、トリフルオロ酢酸 0.2 ml の混合物を 20 分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を 20-80%メタノール/水 (0.1%濃塩酸) 溶媒を用いて逆相カラムクロマトグラフィー精製し、  
25 標記化合物 8.0 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.60-1.74 (m, 2H) 1.79 (t, J=2Hz, 3H) 1.88-2.03 (m, 2H) 3.14-3.28 (m, 2H)  
3.42 (br. s, 1H) 3.52-3.82 (m, 2H) 4.98-5.12 (m, 2H) 5.58 (s, 2H) 7.26 (d,  
J=8Hz, 1H) 7.53 (t, J=8Hz, 1H) 7.66 (t, J=8Hz, 1H) 7.93 (d, J=8Hz, 1H) 8.16  
(br. s, 3H)

5 実施例 2 4 3. 2-[8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロプリン-1-イルメチル] ベンゾニトリル 塩酸塩

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル 15 mg、無水炭酸カリウム 20 mg、メタノール 0.2 ml の混合物を 3 時間攪拌した。以下、実施例 2 4 2 f、g) と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.58-1.72 (m, 2H) 1.84-1.94 (m, 1H) 1.96-2.04 (m, 1H) 3.08-3.20 (m, 2H)  
15 3.36-3.70 (m, 3H) 3.90 (s, 3H) 4.90-5.02 (m, 2H) 5.32 (s, 2H) 7.20 (d, J=8Hz, 1H) 7.47 (t, J=8Hz, 1H) 7.63 (t, J=8Hz, 1H) 7.87 (d, J=8Hz, 1H) 8.12 (br. s, 3H)

20 実施例 2 4 4. 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

a) [1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル

実施例 2 4 2 e) で、2-シアノベンジルブロマイドの代わりに、2-ブロモ  
25 エチルベンゼンを用いて実施例 2 4 2 e) と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.44 (s, 9H) 1.58-1.80 (m, 2H) 1.83 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 1.86-1.94 (m, 2H)  
 3.00-3.06 (m, 2H) 3.20-3.50 (m, 3H) 3.60 (d,  $J=12\text{Hz}$ , 1H) 3.85 (b. s, 1H)  
 4.42-4.48 (m, 2H) 4.88-5.04 (m, 3H) 7.02-7.34 (m, 5H)

b) 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステルを用いて、実施例242f、g)と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.60-1.72 (m, 2H) 1.83 (s, 3H) 1.88-2.06 (m, 3H) 3.04 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H)  
 3.35-3.60 (m, 2H) 3.75 (d,  $J=12\text{Hz}$ , 1H) 4.35 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H) 5.09 (s, 2H) 7.18  
 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 2H) 7.22-7.34 (m, 3H) 8.16 (br. s, 3H)

15 実施例245. 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-(2-フェニルエチル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステルを用いて、実施例243と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.56-1.72 (m, 2H) 1.80 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 1.84-2.04 (m, 2H) 2.85 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H)  
 3.08-3.18 (m, 2H) 3.34-3.54 (m, 2H) 3.64 (d,  $J=12\text{Hz}$ , 1H) 3.83 (s, 3H)  
 25 4.15 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H) 4.88-5.02 (m, 2H) 7.16-7.24 (m, 3H) 7.29 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H)  
 8.09 (br. s, 3H)

実施例 2 4 6. 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ 1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

5 a) [1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル

実施例 2 4 2 e) で、2-シアノベンジルブロマイドの代わりに、4-シアノベンジルブロマイドを用いて実施例 2 4 2 e) と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

10 δ 1.44 (s, 9H) 1.58-1.80 (m, 2H) 1.82 (t, J=2Hz, 3H), 1.85-1.95 (m, 2H)  
3.18-3.26 (m, 1H) 3.29-3.37 (m, 1H) 3.40-3.48 (m, 1H) 3.65 (d, J=12Hz, 1H)  
3.86 (br. s, 1H) 4.86-5.04 (m, 3H) 5.22 (s, 2H) 7.41 (d, J=8Hz, 2H) 7.62 (d, J=8Hz, 2H)

15 b) 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ 1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステルを用いて、実施例 2 4 2 f、g) と同様  
20 に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.62-1.72 (m, 2H) 1.80 (s, 3H) 1.88-1.96 (m, 1H) 1.98-2.06 (m, 1H)  
3.16-3.26 (m, 2H) 3.41 (br. s, 1H) 3.50-3.80 (m, 2H) 5.07 (s, 2H) 5.49 (s, 2H) 7.49 (d, J=8Hz, 2H) 7.85 (d, J=8Hz, 2H) 8.16 (br. s, 3H)

25 実施例 2 4 7. 4-[8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロプリン-1-イルメ

チル] ベンゾニトリル 塩酸塩

[1- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-1- (4-シアノベンジル) - 6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステルを用いて、実施例243と同様に合成した。

5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.58-1.70 (m, 2H) 1.79 (s, 3H) 1.84-2.04 (m, 2H) 3.08-3.20 (m, 2H) 3.36-3.70 (m, 3H) 3.89 (s, 3H) 4.88-5.02 (m, 2H) 5.22 (s, 2H) 7.39 (d, J=8Hz, 2H) 7.79 (d, J=8Hz, 2H) 8.14 (br. s, 3H)

10 実施例248. 2- [8- (3-アミノピペリジン-1-イル) - 7- (2-ブチニル) - 1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

a) [1- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸

15 t-ブチルエステル

[1- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル700mgをジメチルスルホキシド7.0mlに溶解し、ヨウ化メチル114μl、炭酸カリウム299mgを加えた。室温にて30分攪拌後、反応液20 に40mlの水を加えた。室温で30分間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、ヘキサンにて洗浄し、標記化合物を540mg得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.44 (s, 9H) 1.72-1.94 (m, 4H) 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.16-3.92 (m, 5H) 3.72 (s, 3H) 4.91 (dd, J= 17.6, 2.4Hz, 1H) 5.01 (d, J=17.6Hz, 1H)

25 b) 2- [8- (3-アミノピペリジン-1-イル) - 7- (2-ブチニル) - 1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベ

ンツアミド トリフルオロ酢酸塩

[1- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル 10 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml に溶解し、  
 5 サリチルアミド 10 mg、炭酸カリウム 10 mg を加え、100℃にて2時間攪拌した。反応液に 1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 5.54 mg を得た。

10 MS  $m/e$  (ESI) 436 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 249. 8- (3-アミノピペリジン-1-イル) -7- (2-ブチニル) -1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル トリフルオロ酢酸塩

[1- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル 10 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml に溶解し、  
 15 シアン化ナトリウム 10 mg を加え、60℃にて2時間攪拌した。反応液に 1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニ  
 20 トリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 3.67 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 326 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 250. 8- (3-アミノピペリジン-1-イル) -2-t-ブチルスルファニル-7- (2-ブチニル) -1-メチル-1, 7-ジヒドロプリン-6

25 -オン トリフルオロ酢酸塩

[1- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,

7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸  
 t-ブチルエステル 10 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml に溶解し、  
 2-メチル-2-プロパンチオール ナトリウム塩 10 mg を加え、室温にて 2  
 時間攪拌した。反応液に 1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を  
 5 濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体ク  
 ロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含  
 有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 5.00 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 389 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 251. 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニ  
 10 ル)-2-メトキシ-1-メチル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフ  
 ルオロ酢酸塩

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,  
 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸  
 t-ブチルエステル 10 mg をメタノール 0.6 ml に溶解し、水素化ナトリウ  
 15 ム 8 mg を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 1N-塩酸を加え、酢酸エ  
 チルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮し  
 た。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.  
 1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 2.14 mg を  
 得た。

20 MS  $m/e$  (ESI) 331 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 252. 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニ  
 ル)-2-ジエチルアミノ-1-メチル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン ト  
 リフルオロ酢酸塩

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,  
 25 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸  
 t-ブチルエステル 10 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml に溶解し、



ジエチルアミン 50  $\mu$ l を加え、60℃にて4時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮後、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記

- 5 化合物 2. 17 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 372 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 253. 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 10 実施例 252 で、ジエチルアミンの代わりに、ピロリジンを用いて実施例 252 と同様に処理し、標記化合物 1. 94 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 370 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 254. 8-(3-メチルアミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-

- 15 カルボニトリル 塩酸塩

a) N-メチル-N-(ピペリジン-3-イル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

3-t-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 ベンジルエステル 3.3 g、ヨウ化メチル 0.75 ml、N,N-ジメチルホルムアミド 2

- 20 0 ml の混合物に、水浴中室温で水素化ナトリウム（60%油性）0.4 g を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を10-20%酢酸エチル/ヘキサンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、3.

04 g の油状物を得た。この全量とエタノール 20 ml、10%パラジウム炭素

- 25 の混合物を水素雰囲気下室温で5時間攪拌した。触媒をろ過した後ろ液を濃縮して標記化合物 1.82 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.46 (s, 9H) 1.48-1.64 (m, 2H) 1.72-1.84 (m, 2H) 2.43 (dt, J=3Hz, 12Hz, 1H) 2.60 (t, J=12Hz, 1H) 2.75 (s, 3H) 2.74-3.02 (m, 2H) 3.86 (br. s, 1H)

b) N-[1-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル

7-(2-ブチニル)-2, 6, 8-トリクロロ-7H-プリンと、ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステルを用いて実施例 242 c) と同様に合成した。

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.70-2.02 (m, 7H) 2.83 (s, 3H) 3.00 (t, J=12Hz, 1H) 3.14 (t, J=12Hz, 1H) 3.96-4.25 (m, 3H) 4.80 (s, 2H)

c) N-[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル

N-[1-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル 580 mg、酢酸ナトリウム 315 mg、ジメチルスルホキシド 6 ml の混合物を、120℃の油浴中7時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、少量のシリカゲルを通してろ過、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化し、N-[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル 420 mg を得た。このうちの100 mg、ヨウ化メチル 0.17 ml、無水炭酸カリウム 48 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 0.5 ml の混合物を、室温で4時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、

有機層を水洗、飽和食塩水洗いの後濃縮した。残渣を50%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し標記化合物104mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.47 (s, 9H) 1.62-1.74 (m, 1H) 1.81 (t, J=2Hz, 3H) 1.82-1.96 (m, 3H) 2.82 (s, 3H) 2.86 (t, J=12Hz, 1H) 3.02 (t, J=12Hz, 1H) 3.68-3.82 (m, 2H) 3.72 (s, 3H) 4.20 (br. s, 1H) 4.90 (s, 2H)

d) 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(3-メチルアミノピペリジン-1-イル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

10 N-[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステルを用いて実施例242f、g)と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

15 δ 1.60-1.77 (m, 2H) 1.81 (s, 3H) 1.84-2.00 (m, 1H) 2.02-2.12 (m, 1H) 2.60 (t, J=5Hz, 3H) 3.17-3.40 (m, 3H) 3.46-3.56 (m, 1H) 3.79 (d, J=12Hz, 1H) 5.00-5.15 (m, 2H) 9.01 (br. s, 2H)

実施例255. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(3-メチルアミノピペリジン-1-イル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド 塩酸塩

20 N-[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル20mg、2-ヒドロキシベンツアミド20mg、無水炭酸カリウム20mg、N-メチル-2-ピロリドン0.3ml  
25 の混合物を80℃の油浴中4時間攪拌した。以下実施例242f、g)と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.69 (br. s, 2H) 1.82 (s, 3H) 1.92 (br. s, 1H) 2.07 (br. s, 1H) 2.62 (s, 3H)  
3.10-3.40 (m, 4H) 3.48 (s, 3H) 3.76 (br. s, 1H) 5.02 (br. s, 2H) 6.96 (br. s,  
2H) 7.44 (br. s, 1H) 7.91 (br. s, 1H) 8.81 (br. s, 2H)

- 5 実施例 256. 8-(3-アミノピロリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

実施例 254 で、N-メチル-N-(ピペリジン-3-イル)カルバミン酸 t-ブチルエステル  
の代わりに、ピロリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチル

- 10 エステルを用いて実施例 254 b、c、d) と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.81 (s, 3H) 2.13 (br. s, 1H) 2.32 (br. s, 1H) 3.64 (s, 3H) 3.74-3.86 (m,  
2H) 3.93 (br. s, 3H) 5.19 (d, J=18Hz, 1H) 5.28 (d, J=18Hz, 1H) 8.32 (br. s,  
3H)

- 15 実施例 257. 2-[8-(3-アミノピロリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド 塩酸塩

2-ヒドロキシベンツアミドを用いて実施例 255、256 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

- 20 δ 1.82 (s, 3H) 2.11 (br. s, 1H) 2.32 (br. s, 1H) 3.46 (s, 3H) 3.72-4.00 (m,  
5H) 5.15 (d, J=19Hz, 1H) 5.23 (d, J=19Hz, 1H) 6.90-7.02 (m, 2H) 7.42-7.50  
(m, 1H) 7.90-7.99 (m, 1H) 8.22 (br. s, 3H)

実施例 258. 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(2-プロピニル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4

- 25 -オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イ

ミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

室温で3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩 0. 4  
 5 48 g のN, N-ジメチルホルムアミド 20 ml 溶液にトリエチルアミン 0. 299 g、4-ジメチルアミノピリジン 0. 023 g、および二炭酸ジ-t-ブチル 0. 645 g を加え、5 時間攪拌した後、水酸化ナトリウムの 5 N 水溶液 2 ml を加え、さらに 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル 200 ml および塩化アンモニウムの飽和水溶液 100 ml に注ぎ、有機層を水 100 ml で 2 回、塩化  
 10 ナトリウムの飽和水溶液 100 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標記化合物 0. 298 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.41 (m, 4H) 3.63 (m, 4H) 5.06 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.17 (s, 1H) 9.92 (br. s, 1H)

b) 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(2-プロピニル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0. 010 g のN, N-ジメチルホルムアミド 0. 5 ml 溶液に炭酸カリウム 0. 005 g および 3-ブロモ-1-プロピン 0. 003 ml を加え、室温で 10 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 1 ml、水 1 ml を加え分液し、有機層を濃縮し残渣をジクロロメタン 0. 5 ml およびトリフルオロ酢酸 0. 5  
 25 ml に溶解し、1 時間攪拌した後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0. 1% トリフルオロ酢酸含有)) を用

いた。)にて精製し、標記化合物 0.011 g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 311.29 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 259. 3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イル]ア

5 セトニトリル トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよびブロモアセトニトリルを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

10 MS  $m/e$  (ESI) 312.28 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 260. 3-(2-ブチニル)-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび 2-ブロモエタノールを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 317.30 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 261. 3-(2-ブチニル)-5-(2-メトキシエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよびブロモエチルメチルエーテルを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 331.32 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 262. [3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イル] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよびブロモ酢酸エチルを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 359.13 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 263. 3-(2-ブチニル)-5-(2-フェニルエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび(2-ブロモエチル)ベンゼンを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 377.34 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 264. 3-(2-ブチニル)-5-(2-フェノキシエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモエチルフェニルエーテルを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 393.32 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

25 実施例 265. 3-(2-ブチニル)-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]

ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4- [1- (2-ブチニル) -7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモアセトフェノンを用いて実施例 258b と同様に  
5 処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 391.32 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 266. 3- (2-ブチニル) -5- [2- (3-メトキシフェニル) -2-オキソエチル] -2- (ピペラジン-1-イル) -3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 10 4- [1- (2-ブチニル) -7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモ-3'-メトキシアセトフェノンを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 421.33 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 15 実施例 267. 2- [3- (2-ブチニル) -4-オキソ-2- (ピペラジン-1-イル) -3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イルメチル] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

- 4- [1- (2-ブチニル) -7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例 258b と  
20 同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )

- $\delta$  1.81 (t,  $J=2.5$ Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.66-3.70 (m, 4H) 5.15 (q,  $J=2.5$ Hz, 2H) 5.62 (s, 2H) 7.34 (dd,  $J=7.6, 1.5$ Hz, 1H) 7.45 (td,  $J=7.6, 1.5$ Hz, 1H) 7.59  
25 (td,  $J=7.6, 1.7$ Hz, 1H) 7.75 (dd,  $J=7.6, 1.7$ Hz, 1H) 8.25 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 388.32 ( $MH^+-CF_3COOH$ )



実施例 268. 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(2-トリフルオロメチルベンジル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-(トリフルオロメチル)ベンジルブロマイドを用いて実施例 258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 431.21 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 269. 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(3-トリフルオロメチルベンジル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび3-(トリフルオロメチル)ベンジルブロマイドを用いて実施例 258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 431.23 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 270. 3-(2-ブチニル)-5-(2-ニトロベンジル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ニトロベンジルブロマイドを用いて実施例 258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 408.25 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 271. 3-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イル]

メチル] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4- [1- (2-ブチニル) -7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび3-ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例258bと

5 同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 388.27 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例272. 4- [3- (2-ブチニル) -4-オキソ-2- (ピペラジン-1-イル) -3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イル

メチル] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

10 4- [1- (2-ブチニル) -7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび4-ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 388.29 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

15 実施例273. 3- [3- (2-ブチニル) -4-オキソ-2- (ピペラジン-1-イル) -3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イル

メチル] 安息香酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4- [1- (2-ブチニル) -7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび3- (ブロモメチル) 安息香酸メチルエステルを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 421.29 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例274. 4- [3- (2-ブチニル) -4-オキソ-2- (ピペラジン-1-イル) -3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イル

25 メチル] 安息香酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4- [1- (2-ブチニル) -7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダ

ゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび4-(ブロモメチル)安息香酸メチルエステルを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 421.31 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 5 実施例275. 5-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イルメチル] フラン-2-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

- 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび5-(ブロモメチル)フラン-2-カルボン酸エチルエステルを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。
- 10

MS  $m/e$  (ESI) 425.30 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 実施例276. 3-(2-ブチニル)-5-[2-(2-ニトロフェニル)-2-オキソエチル]-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダ
- 15 ゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモ-2'-ニトロアセトフェノンを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

- 20 MS  $m/e$  (ESI) 436.28 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 実施例277. 4-[2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イル] アセチル] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

- 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモ-4'-シアノアセトフェノンを用いて実施例2
- 25

5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 416.31 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 278. 3-(2-ブチニル)-5-[2-(4-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミ

5 ダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモ-4'-メトキシアセトフェノンを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

10 MS  $m/e$  (ESI) 421.32 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 279. 3-(2-ブチニル)-5-[2-(2-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミ  
ダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダ  
15 ゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ  
チルエステルおよび2-ブロモ-2'-メトキシアセトフェノンを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 421.33 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 280. 4-[2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペ  
20 ラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-5  
-イル] エチル] 安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダ  
ゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ  
チルエステルおよび4-(2-ブロモエチル) 安息香酸 t-ブチルエステルを用  
25 いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 421.33 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 281. 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(ピリジン-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン ビストリフルオロ酢酸塩

- 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩を用いて実施例 258 bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 364.24 ( $MH^+-2CF_3COOH$ )

- 10 実施例 282. 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(ピリジン-3-イルメチル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン ビストリフルオロ酢酸塩

- 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび3-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩を用いて実施例 258 bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 364.30 ( $MH^+-2CF_3COOH$ )

実施例 283. 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(ピリジン-4-イルメチル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン ビストリフルオロ酢酸塩

- 20 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび4-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩を用いて実施例 258 bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 364.26 ( $MH^+-2CF_3COOH$ )

- 25 実施例 284. 3-(2-ブチニル)-5-[2-オキソ-2-(ピリジン-2-イル)エチル]-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダ

ゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン ビストリフルオロ酢酸塩

- 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダ  
ゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ  
チルエステルおよび2-(2-ブロモアセチル) ピリジン臭化水素酸塩を用いて  
5 実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 392.27 ( $MH^+-2CF_3COOH$ )

実施例 285. 3-(2-ブチニル)-5-[2-オキソ-2-(ピリジン-  
3-イル) エチル]-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダ  
ゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン ビストリフルオロ酢酸塩

- 10 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダ  
ゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ  
チルエステルおよび3-(2-ブロモアセチル) ピリジン臭化水素酸塩を用いて  
実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 392.27 ( $MH^+-2CF_3COOH$ )

- 15 実施例 286. 3-(2-ブチニル)-5-[2-オキソ-2-(ピリジン-  
4-イル) エチル]-2-オキソエチル]-2-(ピペラジン-1-イル)-3,  
5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン ビストリフルオロ  
酢酸塩

- 20 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダ  
ゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ  
チルエステルおよび4-(2-ブロモアセチル) ピリジン臭化水素酸塩を用いて  
実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 392.28 ( $MH^+-2CF_3COOH$ )

- 実施例 287. 3-(2-ブチニル)-5-(2-メトキシピリジン-3-イ  
25 ルメチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4,  
5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4- [1- (2-ブチニル) -7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび3- (クロロメチル) -2-メトキシピリジンをを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

5 MS  $m/e$  (ESI) 394.30 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 288. 6- [3- (2-ブチニル) -4-オキソ-2- (ピペラジン-1-イル) -3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イルメチル] ニコチン酸メチルエステル ビストリフルオロ酢酸塩

10 4- [1- (2-ブチニル) -7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび6- (クロロメチル) ニコチン酸メチルエステルを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 422.31 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

15 実施例 289. 5- (6-アミノピリジン-3-イルメチル) -3- (2-ブチニル) -2- (ピペラジン-1-イル) -3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

20 4- [1- (2-ブチニル) -7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2- (t-ブトキシカルボニルアミノ) -5- (プロモメチル) ピリジンをを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 379.31 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 290. 4- [3- (2-ブチニル) -4-オキソ-2- (ピペラジン-1-イル) -3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イルメチル] -3-シアノ-5-エトキシ-N-メチルベンツアミド トリフルオロ  
25 酢酸塩

4- [1- (2-ブチニル) -7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダ

ゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび4-ブロモメチル-3-シアノ-5-エトキシ-N-メチルベンツアミドを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 489.35 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 5 実施例291. 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イルメチル]-3, 5-ジシアノ-N-メチルベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

- 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび4-ブロモメチル-3, 5-ジシアノ-N-メチルベンツアミドを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。
- 10

MS  $m/e$  (ESI) 470.33 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 実施例292. 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イルメチル]-3-シアノ-5-フルオロ-N-メチルベンツアミド トリフルオロ酢酸塩
- 15

- 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび4-ブロモメチル-3-シアノ-5-フルオロ-N-メチルベンツアミドを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。
- 20

MS  $m/e$  (ESI) 463.33 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 実施例293. 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イルメチル]-5-シアノ-2-エトキシ-N-メチルベンツアミド トリフルオロ酢酸塩
- 25

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダ



ゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび4-ブロモメチル-5-シアノ-2-エトキシ-N-メチルベンツアミドを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 489.35 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

- 5 実施例 294. 5-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イルメチル]-2-フルオロベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル

- 10 エステルおよび5-ブロモメチル-2-フルオロベンゾニトリルを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 406.15 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 295. 2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イル

- 15 メチル]-5-フルオロベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモメチル-5-フルオロベンゾニトリルを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

- 20 MS  $m/e$  (ESI) 406.16 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 296. 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イルメチル]-3-フルオロベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダ

- 25 ゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび4-ブロモメチル-3-フルオロベンゾニトリルを用いて実

実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 406.23 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 2 9 7. 2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン  
-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イル

5 メチル]-3-フルオロベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダ  
ゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ  
チルエステルおよび2-ブロモメチル-3-フルオロベンゾニトリルを用いて実  
施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

10 MS  $m/e$  (ESI) 406.25 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 2 9 8. 3-(2-ブチニル)-5-(イソキノリン-1-イルメチル)  
-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピ  
リダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダ  
15 ゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ  
チルエステルおよび1-ブロモメチルイソキノリンを用いて実施例 2 5 8 b と同  
様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  1.80 (t,  $J=2.4$ Hz, 3H) 3.46 (m, 4H) 3.68 (m, 4H) 5.17 (q,  $J=2.4$ Hz, 2H) 6.22  
20 (s, 2H) 7.94 (dd,  $J=8.2, 8.0$ Hz, 1H) 8.08 (t,  $J=8.2$ Hz, 1H) 8.21 (d,  $J=8.0$ Hz,  
1H) 8.24 (d,  $J=6.4$ Hz, 1) 8.27 (s, 1H) 8.46 (d,  $J=6.4$ Hz, 1H) 8.68 (d,  $J=8.2$ Hz,  
1H)

MS  $m/e$  (ESI) 414.32 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 2 9 9. 3-(2-ブチニル)-5-(2-フルオロピリジン-3-イ  
25 ルメチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,  
5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4- [1- (2-ブチニル) - 7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび3- (ブロモメチル) - 2-フルオロピリジン塩酸塩を用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

5 MS *m/e* (ESI) 384.22 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例300. 3- (2-ブチニル) - 5- (2-フルオロピリジン-4-イルメチル) - 2- (ピペラジン-1-イル) - 3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

10 4- [1- (2-ブチニル) - 7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび4- (ブロモメチル) - 2-フルオロピリジン塩酸塩を用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 384.20 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

15 実施例301. 3- (2-ブチニル) - 5- (6-フルオロピリジン-2-イルメチル) - 2- (ピペラジン-1-イル) - 3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

20 4- [1- (2-ブチニル) - 7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2- (ブロモメチル) - 6-フルオロピリジン塩酸塩を用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 384.22 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例302. 2- [3- (2-ブチニル) - 4-オキソ-2- (ピペラジン-1-イル) - 3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イルメチル] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

25 4- [1- (2-ブチニル) - 7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ

- チルエステル 0.010 g の N, N-ジメチルホルムアミド 0.5 ml 溶液に炭酸カリウム 0.005 g および 2-ブロモメチルベンゾニトリル 0.007 g を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 1 ml、水 1 ml を加え分液し、有機層を濃縮した。残渣をメタノール 1.0 ml に溶解し、アンモニア水 5 0.2 ml および過酸化水素の 31% 水溶液 0.2 ml を加え、20 時間 5℃ で攪拌した。反応液に酢酸エチル 1 ml、水 1 ml を加え分液し、有機層を濃縮し残渣をジクロロメタン 0.5 ml およびトリフルオロ酢酸 0.5 ml に溶解し、1 時間攪拌した後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1% トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 0.009 g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 406.28 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 303. 3-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イルメチル]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

- 15 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび 3-ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例 302 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 406.30 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 20 実施例 304. 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イルメチル]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

- 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび 4-ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例 302 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 406.31 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 305. 3-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イルメチル]安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

- 5 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.010 g の N,N-ジメチルホルムアミド 0.5 ml 溶液に炭酸カリウム 0.005 g および 3-(プロモメチル)安息香酸メチルエステル 0.008 g を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 1 ml、水 1 ml
- 10 1 を加え分液し、有機層を濃縮した。残渣をメタノール 1.0 ml に溶解し、水酸化ナトリウムの 5 N 水溶液 0.1 ml を加え、20 時間室温で攪拌した。反応液に酢酸エチル 1 ml、水 1 ml を加え濃塩酸で酸性に戻し、分液し、有機層を濃縮した。残渣をジクロロメタン 0.5 ml およびトリフルオロ酢酸 0.5 ml に溶解し、1 時間攪拌した後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー
- 15 ー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0.008 g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 407.29 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 実施例 306. 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イルメチル]安息香酸 トリフルオロ酢酸塩
- 20

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび 4-(プロモメチル)安息香酸メチルエステルを用いて実施例 305 と同様に処理し、標記化合物を得た。

- 25 MS  $m/e$  (ESI) 407.30 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 307. 5-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン

ー1-イル) - 3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イル  
メチル] フラン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

- 4- [1- (2-ブチニル) - 7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダ  
ゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ  
5 チルエステルおよび5- (ブロモメチル) フラン-2-カルボン酸エチルエステ  
ルを用いて実施例305と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 397.28 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例308. 3-ベンジル-2- (ピペラジン-1-イル) - 3, 5-ジヒ  
ドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 10 a) 4- (1-ベンジル-6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-  
ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-  
1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 4- (6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イ  
ミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t  
15 -ブチルエステルおよびベンジルブロマイドを実施例116dと同様に処理し、  
標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 3.13-3.18 (m, 4H) 3.50-3.54 (m, 4H) 4.72 (s, 2H) 5.61 (s,  
2H) 5.65 (s, 2H) 7.20-7.35 (m, 10H) 8.22 (s, 1H)

- 20 b) 3-ベンジル-2- (ピペラジン-1-イル) - 3, 5-ジヒドロイミダ  
ゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4- (1-ベンジル-6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒ  
ドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-  
カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例117と同様に処理し、標記化合物を  
25 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

$\delta$  3.31-3.37 (m, 4H) 3.40-3.46 (m, 4H) 5.68 (s, 2H) 7.22-7.36 (m, 5H) 8.25 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 311.24 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 309. 3-ベンジル-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-

5 3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ  
酢酸塩

a) 4-(1-ベンジル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4,  
5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエス  
テル

10 3-ベンジル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4,  
5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩を実施例 258 a) と同様  
に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  1.47 (s, 9H) 3.12-3.16 (m, 4H) 3.47-3.52 (m, 4H) 5.58 (s, 2H) 7.20-7.34 (m,  
15 5H) 8.20 (s, 1H) 10.04 (br. s, 1H)

b) 3-ベンジル-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジ  
ヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-(1-ベンジル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4,  
5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエス  
20 テルとヨウ化メチルを用いて実施例 258 b) と同様に処理し、標記化合物を得た

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )

$\delta$  3.29-3.35 (m, 4H) 3.36-3.41 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 5.68 (s, 2H) 7.21-7.34 (m,  
5H) 8.20 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 325.01 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

25 実施例 310. 3-ベンジル-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2  
-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダ

ジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4- [1-ベンジル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモアセトフェノンを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 3.31-3.36 (m, 4H) 3.44-3.49 (m, 4H) 5.69 (s, 2H) 5.77 (s, 2H) 7.22-7.52 (m, 8H) 8.06 (d, J=9.3Hz, 2H) 8.32 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 429.39 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

- 10 実施例311. 3-ベンジル-5-(2-フェニルエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4- [1-ベンジル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび(2-ブロモエチル)ベンゼンを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 3.11 (t, J=8.1Hz, 2H) 3.24-3.29 (m, 4H) 3.37-3.42 (m, 4H) 4.46 (t, J=8.1Hz, 2H) 5.58 (s, 2H) 7.09-7.34 (m, 10H) 8.20 (s, 1H)

- 20 MS *m/e* (ESI) 415.54 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例312. 3-ベンジル-5-(2-フェノキシエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4- [1-ベンジル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモエチルフェニルエーテルを用いて実施例258bと同様に



処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  3.21-3.24 (m, 4H) 3.37-3.42 (m, 4H) 4.37 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 2H) 4.64 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 2H) 5.58 (s, 2H) 6.86-6.94 (m, 3H) 7.07-7.34 (m, 7H) 8.21 (s, 1H)

5 MS  $m/e$  (ESI) 431.57 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 3 1 3. 3-ベンジル-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(2-プロピニル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン  
トリフルオロ酢酸塩

4-[1-ベンジル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸  $t$ -ブチルエステルおよび3-ブロモ-1-プロピンを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、  
10 標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 349.31 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 3 1 4. [3-ベンジル-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イル] アセトニトリル  
トリフルオロ酢酸塩

4-[1-ベンジル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸  $t$ -ブチルエステルおよびプロモアセトニトリルを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記  
20 化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 350.30 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 3 1 5. 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン  
トリフルオロ酢酸塩

4-[1-ベンジル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸  $t$ -ブチルエステル

テルおよび2-ブロモエタノールを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 355.32 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

5 実施例316. 3-ベンジル-5-(2-メトキシエチル)-2-(ピペラジ  
ン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オ  
ン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-ベンジル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエス  
テルおよびブロモエチルメチルエーテルを用いて実施例258bと同様に処理し、  
10 標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 369.35 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例317. [3-ベンジル-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)  
-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イル]酢酸エチル  
エステル トリフルオロ酢酸塩

15 4-[1-ベンジル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエス  
テルおよびブロモ酢酸エチルを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合  
物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 397.33 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

20 実施例318. 3-ベンジル-5-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オ  
キシエチル]-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,  
5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-ベンジル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエス  
25 テルおよび2-ブロモ-3'-メトキシアセトフェノンを用いて実施例258b  
と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 459.34 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 319. 2-[3-ベンジル-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イルメチル]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

- 5 4-[1-ベンジル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例 258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 326.33 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 10 実施例 320. 5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3-(2-プロピニル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび3-ブロモ-1-プロピンを用いて実施例 258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )

$\delta$  2.99 (t,  $J=3.3Hz$ , 1H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 3.83 (s, 3H)  
5.75 (d,  $J=3.3Hz$ , 2H) 8.20 (s, 1H)

- 20 MS  $m/e$  (ESI) 273.1 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 321. 3-(2-ブテニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび1-ブロモ-2-ブテンを用いて実施例 258bと同様に処理し、標記

化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  1.69 and 1.84 (dd,  $J=6.3, 1.3\text{Hz}$  and dd,  $J=6.3, 1.3\text{Hz}$ , 3H) 3.43-3.48 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 3.82 and 3.84 (s, 3H) 4.94 and 5.07 (d,  $J=6.5\text{Hz}$  and d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H) 5.63-5.80 and 6.11-6.20 (m, 2H) 8.19 and 8.22 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 289.2 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 3 2 2. 5-メチル-3-(2-ペンテニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

10 4-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸  $t$ -ブチルエステルおよび1-ブロモ-2-ペンテンを用いて実施例 2 5 8 bと同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

15  $\delta$  0.97 and 1.08 (t,  $J=7.7\text{Hz}$  and t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 3H) 2.04-2.27 (m, 2H) 3.42-3.46 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 3.81 and 3.84 (s, 3H) 4.91-4.96 (m, 2H) 5.59-5.81 and 6.14-6.22 (m, 2H) 8.19 and 8.22 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 303.25 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

20 実施例 3 2 3. 5-メチル-3-(3-メチル-2-ブテニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸  $t$ -ブチルエステルおよび1-ブロモ-3-メチル-2-ブテンを用いて実施例 2 5 8 bと同様に  
25 処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  1.75 (s, 3H) 1.83 (s, 3H) 3.43-3.47 (m, 4H) 3.52-3.57 (m, 4H) 3.84 (s, 3H) 5.00 (d, J=6.8Hz, 2H) 5.40-5.45 (m, 1H) 8.17 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 303.27 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 3 2 4. 3-シクロプロピルメチル-5-メチル-2-(ピペラジーン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジーン-4-オン ト  
リフルオロ酢酸塩

4-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジーン-2-イル)ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよびシクロプロピルメチルブロマイドを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理  
し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )

$\delta$  0.44-0.55 (m, 4H) 0.81-0.85 (m, 1H) 3.42-3.46 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 4.39 (d, J=6.6Hz, 2H) 8.21 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 289.25 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

15 実施例 3 2 5. 5-[2-(2-アミノフェニル)-2-オキソエチル]-3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジーン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジーン-4-オン ビストリフルオロ酢酸塩

a) 4-[1-(2-ブチニル)-6-[2-(2-ニトロフェニル)-2-オキソエチル]-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジーン-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジーン-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモ-2'-ニトロアセトフェノンを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

25  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.37-3.44 (m, 4H) 3.50-3.55 (m, 4H)

5.04 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 5.44 (s, 2H) 7.62 (m, 1H) 7.71-7.74 (m, 2H) 8.13 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H) 8.21 (s, 1H)

b) 5-[2-(2-アミノフェニル)-2-オキシエチル]-3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5

5-d]ピリダジン-4-オン ビストリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-6-[2-(2-ニトロフェニル)-2-オキシエチル]-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.058gのエタノール5ml溶液に水2ml、鉄0.070gおよび塩化アンモニ

10 ウム0.007gを加え、3時間加熱還流した。反応液を濾過し、減圧濃縮し、残渣をジクロロメタン4mlに溶解し、トリフルロ酢酸4mlを加えた。2時間攪拌した後、溶媒を減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。)にて精製し、標記化合物0.051gを得た。

15  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

$\delta$  1.82 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.45-3.50 (m, 4H) 3.68-3.72 (m, 4H) 5.16 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 5.68 (s, 2H) 6.56 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H) 6.67 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H) 7.30 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H) 7.85 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H) 8.25 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 406.22 ( $\text{MH}^+-2\text{CF}_3\text{COOH}$ )

20 実施例326. 3-(2-ブチニル)-5,7-ジメチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸

25 t-ブチルエステル

-70℃で、窒素の雰囲気下、4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカ

- ルボニル-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.050 g のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液にメチルマグネシウムブロマイドの 0.3 M テトラヒドロフラン溶液 0.5 ml を加え、室温まで上温させた。塩化アンモニウムの 5 % 水溶液 10 ml を加え、酢酸エチル 30 ml で抽出した。有機層を水 10 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 10 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1) 溶出分画より標記化合物 0.049 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- 10 δ 1.37 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.47 (d, J=6.9Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.17-3.22 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 3.84 (d, J=6.9Hz, 1H) 4.38 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.78 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.12 (quint, J=6.9Hz, 1H)

b) 4-[4-アセチル-1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエ

# 15 テル

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例 115 g と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- 20 δ 1.38 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.79 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.53 (s, 3H) 3.14-3.18 (m, 4H) 3.56-3.60 (m, 4H) 4.38 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.77 (q, J=2.3Hz, 2H)

c) 3-(2-ブチニル)-5,7-ジメチル-2-(ピペラジーン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジーン-4-オン トリフルオ

# 25 ロ酢酸塩

4-[4-アセチル-1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-1H

ーイミダゾールー2ーイル] ピペラジーンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル  
 0.019 gのエタノール3 ml溶液にメチルヒドラジン0.15 mlを加え、1  
 10°Cで25時間加熱した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をジクロロメタン0.5 ml  
 に溶解し、トリフルロ酢酸0.5 mlを加えた。溶媒を減圧濃縮し、残渣を逆相  
 5 系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリルー水系移動相（0.1%トリフ  
 ルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物0.017 gを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 301.33 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例327. 3-(2-ブチニル)-7-フェニル-2-(ピペラジーン-1  
-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジーン-4-オン ト

#### 10 リフルオロ酢酸塩

a) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒド  
ロキシフェニルメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カ  
ルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ホルミル-1H  
 15 -イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル  
 およびフェニルマグネシウムブロマイドを実施例326aと同様に処理し、標記  
 化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  1.33 (t,  $J=7.3$ Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t,  $J=2.2$ Hz, 3H) 3.16-3.27 (m,  
 20 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.24-4.34 (m, 2H) 4.39 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H) 4.78 (q,  $J=2.2$ Hz,  
 2H) 6.09 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H) 7.22 (t,  $J=8.0$ Hz, 1H) 7.30 (t,  $J=8.0$ Hz, 2H) 7.41  
 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H)

b) 4-[4-ベンゾイル-1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル  
-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエ  
 25 ステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキ



シフェニルメチル) - 1 H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例 1 1 5 g と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

5  $\delta$  0.92 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H) 1.48 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.22-3.28 (m, 4H) 3.57-3.62 (m, 4H) 4.03 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H) 4.88 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 7.43 (t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H) 7.55 (t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H) 7.92 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H)

c) 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-4-フェニル-6, 7-ジヒドロ-1 H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

10 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシフェニルメチル)-1 H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよびヒドラジンを実施例 1 1 5 h と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

15  $\delta$  1.50 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.44-3.48 (m, 4H) 3.63-3.67 (m, 4H) 5.15 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 7.40-7.50 (m, 3H) 8.34 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H) 10.70 (s, 1H)

d) 3-(2-ブチニル)-7-フェニル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

20 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-4-フェニル-6, 7-ジヒドロ-1 H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例 1 1 5 i と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 349.30 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

25 実施例 3 2 8. 3-(2-ブチニル)-5-メチル-7-フェニル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-

4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4- [1- (2-ブチニル) - 7-オキソ-4-フェニル-6, 7-ジヒドロ  
-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カル  
ボン酸 t-ブチルエステルおよびヨウ化メチルを実施例 258b と同様に処理  
5 し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.47-3.51 (m, 4H) 3.71-3.75 (m, 4H) 3.92 (s, 3H)  
5.22 (q, J=2.4Hz, 2H) 7.43-7.48 (m, 3H) 8.35 (d, J=8.1Hz, 2H)

MS *m/e* (ESI) 363.31 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

- 10 実施例 329. [3- (2-ブチニル) - 4-オキソ-7-フェニル-2- (ピ  
ペラジン-1-イル) - 3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-  
5-イル] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩

- 4- [1- (2-ブチニル) - 7-オキソ-4-フェニル-6, 7-ジヒドロ  
-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カル  
15 ボン酸 t-ブチルエステルおよびプロモ酢酸 t-ブチルエステルを実施例 25  
8b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 407.29 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

- 実施例 330. 2- [3- (2-ブチニル) - 4-オキソ-7-フェニル-2  
- (ピペラジン-1-イル) - 3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダ  
20 ジン-5-イルメチル] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

- 4- [1- (2-ブチニル) - 7-オキソ-4-フェニル-6, 7-ジヒドロ  
-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カル  
ボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモメチルベンゾニトリルを実施例 2  
58b と同様に処理し、標記化合物を得た。

- 25 MS *m/e* (ESI) 464.33 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 331. 3- (2-ブチニル) - 5-メチル-2- (ピペラジン-1-

イル) -7-トリフルオロメチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピ  
リダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-(2, 2,  
2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]

5 ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 窒素の雰囲気下、4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-  
ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t  
ブチルエステル 0.155 g の N, N-ジメチルホルムアミド 3 ml 溶液に亜  
鉛 0.065 g およびトリフルオロヨウ化メチル 0.200 g の N, N-ジメチ  
ルホルムアミド 2 ml 溶液を加え、超音波の照射下で 30 分攪拌した。酢酸エチ  
ル 30 ml および塩化アンモニウムの 5% 水溶液 30 ml を加え、有機層を水 2  
0 ml で 2 回と塩化ナトリウムの飽和水溶液 20 ml で順次洗浄し、硫酸マグネ  
シウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに  
て精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9) 溶出分画より、標記化合物 0.01  
15 3 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.39 (t, J=6.9Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.15-3.26 (m,  
4H) 3.55-3.60 (m, 4H) 4.34 (qq, J=10.2, 6.9Hz, 2H) 4.53-4.64 (br.s, 1H) 4.83  
(qq, J=17.6, 2.4Hz, 2H) 5.39-5.47 (br.s, 1H)

20 b) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-7-  
トリフルオロメチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-  
4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-(2, 2, 2-  
トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペ  
ラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.013 g のジクロロメタン 4  
25 ml 溶液にデスマーチン (Des s -M a r t i n) 試薬 0.060 g を加え、

- 室温で15時間攪拌した。ジクロロメタン5ml、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液10mlおよび亜硫酸水素ナトリウム0.100gを加え、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をエタノール4mlに溶解し、メチルヒドラジン0.2mlを加え、20時間110℃で加熱した。溶媒を減圧濃縮し、
- 5 残渣をジクロロメタン0.5mlに溶解し、トリフルロ酢酸0.5mlを加えた。溶媒を減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物0.008gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

- 10 δ 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.71-3.75 (m, 4H) 3.87 (s, 3H)  
5.18 (q, J=2.3Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 355.16 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

- 実施例332. 1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-2-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4
- 15 -カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩
- a) 4-[1-(2-ブチニル)-4-(シアノ-ヒドロキシメチル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル
- 20 4-[1-(2-ブチニル)-5-メトキシカルボニル-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルのアセトニトリル15ml溶液にシアン化ナトリウム0.200gおよび酢酸0.010mlを加え、室温で16時間攪拌した。酢酸エチル100mlを加え、水50mlで2回と塩化ナトリウムの飽和水溶液50mlで順次洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロ
- 25 マトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン（2:3）溶出分画より、標記化合物0.274gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.56-3.60 (m, 4H)  
3.95 (s, 3H) 4.68 (d, J=9.0Hz, 1H) 4.82 (q, J=2.5Hz, 2H) 5.72 (d, J=9.0Hz,  
1H)

- 5 b) 4-[1-(2-ブチニル)-4-(カルバモイル-ヒドロキシメチル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 5℃で4-[1-(2-ブチニル)-4-(シアノ-ヒドロキシメチル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カル  
10 ボン酸 t-ブチルエステル 0.274 g のメタノール 8 ml 溶液に過酸化水素  
30%水溶液 3.2 ml および 28%アンモニア水 3.2 ml を加え 15 時間攪  
拌した。亜硫酸水素ナトリウムの飽和水溶液 100 ml を加え、酢酸エチル 10  
0 ml で 2 回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮  
した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノール-酢  
15 酸エチル (1:9) 溶出分画より、標記化合物 0.039 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.13-3.25 (m, 4H) 3.54-3.57 (m, 4H)  
3.91 (s, 3H) 4.33-4.37 (br. s, 1H) 4.77 (q, J=2.5Hz, 2H) 5.54 (s, 1H) 5.63  
(s, 1H) 6.82 (s, 1H)

- 20 c) 4-[4-アミノオキサリル-1-(2-ブチニル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 0℃で4-[1-(2-ブチニル)-4-(カルバモイル-ヒドロキシメチル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-  
25 カルボン酸 t-ブチルエステル 0.038 g のジクロロメタン 2 ml 溶液にト  
リエチルアミン 0.051 ml および三酸化硫黄ピリジン 0.058 g のジメチ

ルスルホキシド 1 ml 溶液を加え、15 時間室温で攪拌した。更にトリエチルアミン 0.102 ml および三酸化硫黄ピリジン 0.116 g のジメチルスルホキシド 1 ml 溶液を加え、8 時間室温で攪拌した後、酢酸エチル 50 ml を加え、有機層を硫酸 1% 水溶液 20 ml、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 20 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 20 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1) 溶出分画より、標記化合物 0.021 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.56-3.59 (m, 4H)  
10 3.84 (s, 3H) 4.84 (q, J=2.5Hz, 2H) 5.62 (br. s, 1H) 7.02 (br. s, 1H)

d) 4-[1-(2-ブチニル)-4-カルバモイル-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[4-アミノオキサリル-1-(2-ブチニル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル  
15 エステルを実施例 115h と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.46-3.50 (m, 4H) 3.63-3.66 (m, 4H)  
3.99 (s, 3H) 5.12 (q, J=2.3Hz, 2H) 6.16 (s, 1H) 8.85 (s, 1H)

20 e) 1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-4-カルバモイル-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例 115i と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 330.18 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 333. 1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-カルボニトリル トリフルオロ酢酸塩

- 5 4-[1-(2-ブチニル)-4-カルバモイル-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.015 g のジクロロメタン 1 ml 溶液にトリエチルアミン 0.030 ml およびオキシ塩化リン 0.015 ml を加え、15 時間室温で攪拌した。ジクロロメタン 1 ml およびトリフルオロ酢酸 1 ml を加え、1 時間後溶媒を減圧濃縮した。残渣を逆相系高速液体
- 10 クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0.001 g を得た。

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )

- $\delta$  1.83 (t,  $J=2.3$  Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.74-3.78 (m, 4H) 3.88 (s, 3H)
- 15 5.18 (q,  $J=2.3$  Hz, 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 312.25 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 334. 3-(2-ブチニル)-7-ジメチルアミノ-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 20 a) 1-ベンジル-7-クロロ-5-メチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

- 1-ベンジル-7-クロロ-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン (J. A. Carbon Journal of the American Chemical Society, 80, p6083, 1958; ジェー・エイ・カーボン ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ、80、6083 頁、1958) 1.035 g の N, N-
- 25

ジメチルホルムアミド 30 ml 溶液に炭酸カリウム 0.604 g およびヨウ化メチル 0.297 ml を加え、15 時間室温で攪拌した。酢酸エチル 300 ml および水 100 ml を加え、有機層を水 100 ml で 2 回と塩化ナトリウムの飽和水溶液 100 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、  
 5 標記化合物 0.280 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  3.86 (s, 3H) 5.64 (s, 2H) 7.11-7.16 (m, 2H) 7.35-7.43 (m, 3H) 7.90 (s, 1H)

10 b) 1-ベンジル-7-ジメチルアミノ-5-メチル-1,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン

1-ベンジル-7-クロロ-5-メチル-1,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン 0.138 g のエタノール 2 ml 溶液にジメチルアミンの 50% 水溶液 2 ml を加え、130°C で 72 時間加熱した。反応液を室温  
 15 に戻し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノール-酢酸エチル (1:19) 溶出分画より標記化合物 0.139 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.73 (s, 6H) 3.79 (s, 3H) 5.59 (s, 2H) 7.12-7.16 (m, 2H) 7.30-7.39 (m, 3H) 7.79 (s, 1H)

20 c) 1-ベンジル-2-クロロ-7-ジメチルアミノ-5-メチル-1,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン

室温で窒素の雰囲気下、ジイソプロピルアミン 0.320 ml のテトラヒドロフラン 2 ml 溶液にジブチルマグネシウム 1 モルテトラヒドロフラン溶液 1.1  
 25 5 ml を加え、8 時間攪拌した。室温で窒素の雰囲気下、この溶液を 1-ベンジル-7-ジメチルアミノ-5-メチル-1,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d]



ピリダジン-4-オン 0.162 g のテトラヒドロフラン 4 ml 溶液に加え、1  
5 時間室温で攪拌した後、ヘキサクロロエタン 0.540 g のテトラヒドロフラ  
ン 5 ml 溶液を滴下した。4 時間攪拌した後、塩化アンモニウムの 5% 水溶液 3  
0 ml を加え、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層を水 30 ml と塩化ナ  
5 トリウム飽和水溶液 30 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃  
縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-  
ヘキサン (2 : 1) 溶出分画より標記化合物 0.094 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

10 δ 2.68 (s, 6H) 3.78 (s, 3H) 5.60 (s, 2H) 7.05-7.08 (m, 2H) 7.29-7.37 (m,  
3H)

d) 4-[1-ベンジル-7-ジメチルアミノ-5-メチル-4-オキソ-4,  
5-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジ  
ン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

1-ベンジル-2-クロロ-7-ジメチルアミノ-5-メチル-1, 5-ジヒ  
15 ドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オンを実施例 116 c と同様に処  
理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.47 (s, 9H) 2.68 (s, 6H) 3.19-3.22 (m, 4H) 3.41-3.46 (m, 4H) 3.76 (s,  
3H) 5.40 (s, 2H) 6.88 (m, 2H) 7.20-7.25 (m, 3H)

20 e) 4-[7-ジメチルアミノ-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ  
-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カル  
ボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-ベンジル-7-ジメチルアミノ-5-メチル-4-オキソ-4, 5-  
ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン  
25 -1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.117 g のテトラヒドロフラン 5 ml  
1 溶液を液化アンモニア 15 ml に加え、還流下でリチウム 0.009 g を加え

た。塩化アンモニウムの5%水溶液1mlを加え、溶媒を蒸発させた。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物0.007gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

5  $\delta$  1.48 (s, 9H) 3.11 (s, 6H) 3.55-3.58 (m, 8H) 3.69 (s, 3H)

f) 3-(2-ブチニル)-7-ジメチルアミノ-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-ジメチルアミノ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび1-ブロモ-2-ブチンを実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  1.80 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 2.75 (s, 6H) 3.44-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H)  
15 3.68 (s, 3H) 5.16 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 330.16 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例335. 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

20 a) 5-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4,5-ジアミノ-2-メチル-2H-ピリダジン-3-オン [CAS No 4725-76-2] (Martine Beljean-Leymarie, Michel Pays and Jean-Claude Richer Canadian Journal of Chemistry 61, p2563, 1983; マルチーン・ベレジェアン・レマリエ、ミシェル・ペー、

- ジェアン・クラウド・リーシェ カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリ、  
61、2563頁、1983) 0.292 gおよび4-ホルミルピペリジン-1-  
カルボン酸 t-ブチルエステル 0.426 gのエタノール 16 ml 溶液に塩化  
鉄(III) 2.71 gを加え、6時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、  
5 濾過し、減圧濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニ  
リル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標  
記化合物 0.061 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

- δ 2.06-2.17 (m, 2H) 2.28-2.35 (m, 2H) 3.15-3.24 (m, 2H) 3.29-3.35 (m, 1H)  
10 3.50-3.56 (m, 2H) 3.85 (s, 3H) 8.28 (s, 1H)

b) 4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエ  
ステル

- 5-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,  
15 5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩を実施例 258aと同様に  
処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

- δ 1.50 (s, 9H) 2.00-2.16 (m, 4H) 2.85-2.99 (br. s, 2H) 3.23 (tt, J=11.9, 4.0Hz,  
1H) 3.95 (s, 3H) 4.11-4.40 (br. s, 2H) 8.39 (s, 1H) 13.90 (s, 1H)  
20 c) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒド  
ロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペリジン-1-カ  
ルボン酸 t-ブチルエステル

- 4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-  
-d]ピリダジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエス  
25 テルを実施例 119dと同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.48 (s, 9H) 1.81 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 1.93-2.00 (m, 4H) 2.85-2.96 (br. s, 2H)  
3.14 (quint,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H) 3.85 (s, 3H) 4.16-4.37 (br. s, 2H) 5.39 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ ,  
2H) 8.24 (s, 1H)

d) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペリジン-4-  
5 イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-  
-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-  
1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペリジン-1-カルボ  
ン酸 t-ブチルエステルを実施例 115 i と同様に処理し、標記化合物を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  1.80 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 2.10-2.11 (m, 2H) 2.25-2.32 (m, 2H) 3.18-3.41 (m,  
3H) 3.56-3.61 (m, 2H) 3.83 (s, 3H) 5.47 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 8.27 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 286.27 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 336. 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-  
15 イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン トリフ  
ルオロ酢酸塩

a) 3-(2-ブチニル)-4-クロロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジ  
ン

4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン 2.0 g、1-ブromo-2  
20 -ブチン 1.37 ml、炭酸カリウム 1.98 g を N,N-ジメチルホルムアミド 1  
5 ml に懸濁し、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水  
にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧  
濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢  
酸エチル 1:2 溶出分画より、1 位アルキル化体と標記化合物の 1:1 混合物 1.  
25 79 g を得た。

b) 3-(2-ブチニル)-2,4-ジクロロ-3H-イミダゾ[4,5-c]

ピリジン

- ドライアイス-メタノール浴にて、3-(2-ブチニル)-4-クロロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン490mgのテトラヒドロフラン5ml溶液に、リチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液2.22mlを滴下し、-66℃以下で20分間攪拌した。得られた反応混合物をヘキサクロロエタン1.13gのテトラヒドロフラン2ml溶液に、内温が-63℃以下になるように滴下して、同浴で1時間40分攪拌して、飽和塩化アンモニア水溶液を加えた。この混合物を酢酸エチルで2回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥してろ過した。ろ液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル2:1溶出分画より茶色油状物120mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (d6-DMSO)

δ: 1.78 (s, 3H) 5.29 (s, 2H) 7.70 (d, J=5.6Hz, 1H) 8.21 (d, J=5.6Hz, 1H)  
 c) 4-[3-(2-ブチニル)-4-クロロ-3H-イミダゾ[4,5-c]

15 ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 3-(2-ブチニル)-2,4-ジクロロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン211mg、ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル197mg、炭酸水素ナトリウム222mgをエタノールに溶解させ、80℃で30分、室温で3時間20分攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル3:1溶出分画より、標記化合物244mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- δ: 1.52 (s, 9H) 1.87 (s, 3H) 3.47-3.49 (m, 4H) 3.65-3.68 (m, 4H) 4.94 (s, 2H) 7.41 (d, J=5.2Hz, 1H) 8.15 (d, J=5.2Hz, 1H)

d) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,

- 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩  
 4- [3- (2-ブチニル) -4-クロロ-3H-イミダゾ [4, 5-c] ピ  
 リジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.3 mmol  
 相当のジメチルスルホキシド 2 ml に酢酸ナトリウム 98 mg を溶解させ、12  
 5 0℃で4時間攪拌した後、反応液に炭酸カリウム 100 mg、ヨウ化メチル 1 ml  
 を加えて室温にて攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水にて洗浄した。  
 有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過して、ろ液を減圧濃縮した。残  
 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノール-酢酸  
 エチル 1 : 10 溶出分画より得た生成物 5 mg をトリフルオロ酢酸 0.5 ml に  
 10 溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル  
 -水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化  
 合物 0.55 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 286 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

- 実施例 337. 3-ベンジル-2- (ピペラジン-1-イル) -3, 5-ジヒ  
 15 ドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) アリル- (3-ニトロピリジン-4-イル) アミン

- 4-エトキシ-3-ニトロピリジン塩酸塩 18.0 g のエタノール 400 ml  
 溶液にアリルアミン 40 ml を加え、8時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、  
 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン  
 20 (1 : 1) 溶出分画より標記化合物 13.6 g を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  4.00 (m, 2H) 5.29-5.35 (m, 2H) 5.87-5.98 (m, 1H) 6.63 (d,  $J=6.5$ Hz, 1H)  
 8.30 (d,  $J=6.5$ Hz, 1H) 8.31 (br. s, 1H) 9.23 (s, 1H)

b) N\*4\*-アリル-2-クロロピリジン-3, 4-ジアミン

- 25 アリル- (3-ニトロピリジン-4-イル) アミン 3.02 g に 35% 塩酸 5  
 5 ml を加え 90℃まで加熱した。塩化錫 19.1 g を加え、90℃で 30 分反応

させた。反応液を氷水で冷却し、氷水 250 ml を加えた。反応液を減圧濃縮した後、アンモニアメタノールの飽和溶液 250 ml を加え、20 時間攪拌した。酢酸エチル 750 ml を加え、セライト濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 1) 溶出

5 分画より標記化合物 2.88 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 3.29-3.58 (br. s, 2H) 3.84 (d, J=6.3Hz, 2H) 4.26-4.37 (br. s, 1H) 5.24 (d, J=11.0Hz, 1H) 5.29 (d, J=16.0Hz, 1H) 5.85-5.98 (ddt, J=16.0, 11.0, 6.5Hz, 1H) 6.43 (d, J=6.5Hz, 1H) 7.66 (d, J=6.5Hz, 1H)

10 c) 1-アリル-4-クロロ-1, 3-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン

N\*4\*-アリル-2-クロロピリジン-3, 4-ジアミン 2.88 g のアセトニトリル溶液に炭酸 N, N'-ジスシンイミジル 4.46 g のアセトニトリル 400 ml 溶液を加え、70 時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル 500 ml、水 300 ml に溶解し、有機層を 1N 塩酸 100 ml で 2 回と塩化ナトリウムの飽和水溶液 100 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ジクロロメタン (1 : 1) 溶出分画より標記化合物 2.30 g を得た。

15

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

20 δ 4.51 (d, J=5.7Hz, 1H) 5.25 (d, J=16.0Hz, 1H) 5.30 (d, J=10.9Hz, 1H) 5.85-5.95 (ddt, J=16.0, 10.9, 5.7Hz, 1H) 6.91 (d, J=6.9Hz, 1H) 8.10 (d, J=6.9Hz, 1H) 8.99 (br. s, 1H)

d) 1-アリル-3-ベンジル-4-クロロ-1, 3-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン

25 1-アリル-4-クロロ-1, 3-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン 1.05 g の N, N-ジメチルホルムアミド 50 ml 溶液に炭酸カリ

ウム 0.76 g およびベンジルブロマイド 0.94 g を加え、室温で 14 時間攪拌した。水 300 ml および酢酸エチル 300 ml を加え、有機層を水 100 ml で 3 回と塩化ナトリウムの飽和水溶液 100 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、標記化合物 1.57 g を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  4.56 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H) 5.23 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H) 5.30 (d,  $J=10.9\text{Hz}$ , 1H) 5.44 (s, 2H) 5.85–5.95 (ddt,  $J=16.0, 10.9, 5.7\text{Hz}$ , 1H) 6.91 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H) 7.25–7.34 (m, 5H) 8.08 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H) 8.99 (br. s, 1H)

e) 3-ベンジル-4-クロロ-1, 3-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピ

10 リジン-2-オン

1-アリル-3-ベンジル-4-クロロ-1, 3-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン 0.75 g の 1, 4-ジオキササン 15 ml 溶液に水 1.5 ml、4-メチルモルホリン N-オキシド 1.06 g、2% オスミウム酸水溶液 3 ml および過ヨウ素酸ナトリウム 1.94 g の水溶液 6 ml を加え、18 時間

15 60°C で加熱した。水 200 ml を加え、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層を水 2 x 50 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1) 溶出分画より標記化合物 0.38 g を得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  5.44 (s, 2H) 7.01 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H) 7.30–7.38 (m, 5H) 8.08 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H) 9.18 (s, 1H)

f) 3-ベンジル-2, 4-ジクロロ-1, 3-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン

25 3-ベンジル-4-クロロ-1, 3-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン 0.383 g にオキシ塩化リン 5 ml および五塩化リン 0.338



gを加え、24時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を氷水50gに注ぎ、酢酸エチル100mlで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチルーヘキサン(2:1)溶出分画より標記化合物0.13gを得た。

5  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  5.43 (s, 2H) 7.12 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H) 7.30-7.38 (m, 5H) 8.18 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H)

g) 4-(3-ベンジル-4-クロロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 10 3-ベンジル-2,4-ジクロロ-1,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン0.127gのN,N-ジメチルホルムアミド1ml溶液にピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.094gを加え、150°Cで2時間加熱した。酢酸エチル25mlを加え、有機層を水10mlで3回と塩化ナトリウムの飽和水溶液10mlで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチルーヘキサン(3:2)溶出分画より標記化合物0.029gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.44 (s, 9H) 3.21-3.25 (m, 4H) 3.49-3.53 (m, 4H) 5.53 (s, 2H) 7.08 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H) 7.30-7.38 (m, 5H) 8.14 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H)

- 20 h) 3-ベンジル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-(3-ベンジル-4-クロロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.029gのN,N-ジメチルホルムアミド2ml溶液に水1mlおよび35%塩酸1mlを加え、

- 25 36時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用い

た。)にて精製し、標記化合物 0.006 g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 310.29 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 338. 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

5 a) 2-ブロモ-1-(2-ブチニル)-1H-イミダゾール-4,5-ジカルボニトリル

2-ブロモ-1H-イミダゾール-4,5-ジカルボニトリル [CAS No 50847-09-1] 90.6 g の N,N-ジメチルホルムアミド 520 ml 溶液に炭酸カリウム 69.8 g および 1-ブロモ-2-ブチン 74 ml の N,N-  
10 -ジメチルホルムアミド 50 ml 溶液を加え、50℃で8時間加熱した。酢酸エチル 1 l と水 500 ml を加え、有機層を水 500 ml で2回と塩化ナトリウムの飽和水溶液 500 ml で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4) 溶出分画より標記化合物 48.0 g を得た。

15  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  1.87 (t,  $J=2.3$ Hz, 3H) 4.85 (q,  $J=2.3$ Hz, 2H)

b) 2-ブロモ-1-(2-ブチニル)-5-シアノ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 エチルエステル

2-ブロモ-1-(2-ブチニル)-1H-イミダゾール-4,5-ジカルボ  
20 ニトリル 48.0 g のエタノール 500 ml 溶液に濃硫酸 25 ml を加え、110時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル 500 ml と水 500 ml に溶解し、水酸化カリウムで pH 8 に調整した。水層を酢酸エチル 500 ml で抽出し、有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢  
25 酸エチル-ヘキサン (1:3) 溶出分画より標記化合物 21.7 g を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  1.43 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H) 1.87 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 4.46 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 4.85 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H)

c) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

## 5 ル

2-ブロモ-1-(2-ブチニル)-5-シアノ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 エチルエステル 21.7 g を実施例 115b と同様に処理し、標記化合物 25.1 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

10  $\delta$  1.43 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H) 1.49 (s, 9H) 1.87 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.22-3.26 (m, 4H) 3.56-3.61 (m, 4H) 4.44 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 4.68 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H)

d) 4-[1-(2-ブチニル)-4-カルボキシ-5-シアノ-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 25.1 g のエタノール 500 ml 溶液に 5 N 水酸化ナトリウム溶液 16 ml を加え、2 時間室温で攪拌した後、溶媒を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル 1 l および水 500 ml に溶解し、2 N 塩酸 50 ml を加えた。有機層を塩化ナトリウムの飽和水溶液 200 ml で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し標記化合物 23.2 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.87 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.22-3.26 (m, 4H) 3.56-3.61 (m, 4H) 4.68 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H)

e) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

-10°C で 4-[1-(2-ブチニル)-4-カルボキシ-5-シアノ-1H

- ーイミダゾールー2-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル  
 22. 9 g のテトラヒドロフラン 600 ml にトリエチルアミン 6.9 g および  
 クロロギ酸イソブチル 10.19 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を滴下  
 した。沈殿物を濾過で除去した後、溶液を再び-10℃まで冷却し、水素化ホウ  
 5 素ナトリウム 9.45 g の水 100 ml 溶液を滴下した。1時間後、酢酸エチル  
 500 ml および水 500 ml を加え、1N塩酸でpH5に一度調整した後、炭  
 酸水素ナトリウムの飽和水溶液でpH10に調整した。有機層を水 500 ml と  
 塩化ナトリウムの飽和水溶液 500 ml で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し  
 減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エ  
 10 チルーヘキサン (4:1) 溶出分画より標記化合物 19.1 g を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  
 δ 1.48 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.26 (t, J=6.3Hz, 1H) 3.13-3.17 (m,  
 4H) 3.53-3.57 (m, 4H) 4.58 (q, J=2.3Hz, 2H) 4.64 (d, J=6.3Hz, 2H)  
 f) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ホルミル-1H-イミダ  
 15 ゾール-2-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル  
 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ヒドロキシメチル-1H-イ  
 ミダゾール-2-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1.  
 35 g のジクロロメタン 5 ml 溶液に二酸化マンガン 3.28 g を加え、反応液  
 を室温で15時間、加熱還流下で5時間攪拌した後、濾過し減圧濃縮した。残渣  
 20 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチルーヘキサン (2:  
 3) 溶出分画より標記化合物 1.11 g を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  
 δ 1.50 (s, 9H) 1.88 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.24-3.28 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4H)  
 4.70 (q, J=2.3Hz, 2H) 9.87 (s, 1H)  
 25 g) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-エトキシカルボニ  
ルビニル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 t

ーブチルエステル

- 5℃で窒素の雰囲気下、ジエチルホスホノ酢酸エチル0.243gのテトラヒドロフラン5ml溶液に水素化ナトリウム0.038gを加えた。4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.310gのテトラヒドロフラン5mlを加え、30分攪拌した。酢酸エチル50mlおよび0.1N水酸化ナトリウム25mlを加え、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(3:7)溶出分画より標記化合物0.380gを得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.33 (t, J=7.4Hz, 3H) 1.50 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.25 (q, J=7.4Hz, 2H) 4.59 (q, J=2.3Hz, 2H) 6.70 (d, J=15.8Hz, 1H) 7.50 (d, J=15.8Hz, 1H)

h) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-カルボキシビニル)

15 -1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-エトキシカルボニルビニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例338dと同様に処理し標記化合物を得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.59 (q, J=2.3Hz, 2H) 6.70 (d, J=15.8Hz, 1H) 7.50 (d, J=15.8Hz, 1H)

i) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-アジドカルボニルビニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-

25 ブチルエステル

窒素の雰囲気下、4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-カル

- ボキシビニル) - 1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸  
 t-ブチルエステル 0.200 g、トリエチルアミン 0.073 ml およびジフ  
 ェニルホスホン酸アジド 0.108 ml の t-ブタノール 2 ml 溶液を 4 時間 5  
 0℃で加熱した。酢酸エチル 50 ml を加え、水 20 ml で洗浄した。有機層を  
 5 硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ  
 ィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (2:3) 溶出分画より標記化合物 0.  
 178 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- δ 1.48 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H)  
 10 4.59 (q, J=2.2Hz, 2H) 6.67 (d, J=15.4Hz, 1H) 7.56 (d, J=15.4Hz, 1H)

j) 4-[4-(2-t-ブトキシカルボニルアミノビニル)-1-(2-ブ  
 チニル)-5-シアノ-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カル  
 ボン酸 t-ブチルエステル

- 窒素の雰囲気下、4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-アジ  
 15 ドカルボニルビニル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カル  
 ボン酸 t-ブチルエステル 0.178 g の t-ブタノール 10 ml 溶液を 15  
 時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ  
 ィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (9:11) 溶出分画より標記化合物 0.  
 169 g を得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.16-3.19 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H)  
 4.51 (q, J=2.2Hz, 2H) 5.83 (d, J=15.0Hz, 1H) 6.43-6.53 (m, 1H) 7.55-7.66 (m,  
 1H)

- k) 4-[4-(2-t-ブトキシカルボニルアミノビニル)-1-(2-ブ  
 25 チニル)-5-カルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1  
 -カルボン酸 t-ブチルエステル

4- [4- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノビニル) -1- (2-ブチニル) -5-シアノ-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを実施例 332b と同様に処理し標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- 5 δ 1.48 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.21-3.25 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 4.68 (q, J=2.2Hz, 2H) 5.90 (br. s, 1H) 6.36 (br. d, J=14.8Hz, 1H) 6.92 (br. d, J= 8.4Hz, 1H) 7.45 (br. s, 1H) 7.52 (m, 1H)

1) 3- (2-ブチニル) -2- (ピペラジーン-1-イル) -3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 10 4- [4- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノビニル) -1- (2-ブチニル) -5-カルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 0.0075 g のエタノール 0.3 ml 溶液に 5 N 塩酸 0.1 ml を加え、15 時間室温で攪拌した。溶媒を減圧濃縮し残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0.0043 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

- δ 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 5.15 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.60 (d, J=7.1Hz, 1H) 7.18 (d, J=7.1Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 272.32 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

- 20 実施例 339. 3- (2-ブチニル) -5- (2-フェニルエチル) -2- (ピペラジーン-1-イル) -3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4- [3- (2-ブチニル) -4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-

- 25 ブチルエステル

3- (2-ブチニル) -2- (ピペラジーン-1-イル) -3, 5-ジヒドロイ

ミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩を実施例 258 a と同様に処理し標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.35-3.39 (m, 4H) 3.60-3.64 (m, 4H)  
5 5.07 (q, J=2.3Hz, 2H) 6.55 (d, J=7.1Hz, 1H) 6.97 (d, J=7.1Hz, 1H)

b) 3-(2-ブチニル)-5-(2-フェニルエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび (2-ブロモエチル) ベンゼンを用いて実施例 258 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.05 (t, J=7.3Hz, 2H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 4.26 (t, J=7.3Hz, 2H) 5.18 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.46 (d, J=7.3Hz, 1H)  
15 7.15 (d, J=7.3Hz, 1H) 7.16-7.30 (m, 5H)

MS m/e (ESI) 376.36 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 340. 3-(2-ブチニル)-5-(2-フェノキシエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび 2-ブロモエチルフェニルエーテルを用いて実施例 258 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.80 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 4.30 (t, J=5.5Hz,



2H) 4.44 (t, J=5.5Hz, 2H) 5.16 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.59 (d, J=6.1Hz, 1H)

6.87-6.91 (m, 3H) 7.20-7.24 (m, 2H) 7.50 (d, J=6.1Hz, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 392.34 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 3 4 1. 3 - (2 - ブチニル) - 5 - (2 - オキソ - 2 - フェニルエチ

5 ル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - c]

ピリジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - イミダ  
ゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチ  
ルエステルおよび 2 - ブロモアセトフェノンを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処

10 理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )

$\delta$  1.79 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.46-3.50 (m, 4H) 3.64-3.68 (m, 4H) 5.16 (q, J=2.3Hz,  
2H) 5.61 (s, 2H) 6.65 (d, J=7.3Hz, 1H) 7.37 (d, J=7.3Hz, 1H) 7.57 (t, J=8.0Hz,  
2H) 7.69 (t, J=8.0Hz, 1H) 8.10 (d, J=8.0Hz, 2H)

15 MS  $m/e$  (ESI) 392.34 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 3 4 2. 2 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン

- 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 5 - イルメ

チル] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダ  
20 ゾ [4, 5 - d] ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチ  
ルエステルおよび 2 - ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例 2 5 8 b と同  
様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )

$\delta$  1.78 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.64-3.67 (m, 4H) 5.14 (q, J=2.3Hz,  
25 2H) 5.47 (s, 2H) 6.67 (d, J=7.0Hz, 1H) 7.20 (dd, J=7.2, 1.0Hz, 1H) 7.46 (td,  
J=7.2, 1.0Hz, 1H) 7.50 (d, J=7.0Hz, 1H) 7.60 (td, J=7.2, 1.0Hz, 1H) 7.80 (dd,

J=7.2, 1.0Hz, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 387.34 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 343. 3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジニン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸 メ

5 チルエステル トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[1-(2-ブチニル)-4-ヒドロキシメチル-5-チオカルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 3.

596 gのエタノール50 ml溶液に硫化アンモニウム50%水溶液10 mlを加え、16時間室温で攪拌した。酢酸エチル400 mlを加え、水100 mlで3回と塩化ナトリウムの飽和水溶液100 mlで順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、

15 酢酸エチル-ヘキサン(4:1)溶出分画より標記化合物3.221 gを得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.17-3.21 (m, 4H) 3.54-3.60 (m, 4H) 3.62 (t, J=5.8Hz, 1H) 4.68 (d, J=5.8Hz, 2H) 5.05 (q, J=2.4Hz, 2H) 7.35 (br. s, 1H) 8.46 (br. s, 1H)

20 b) 4-[4-(t-ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)-1-(2-ブチニル)-5-チオカルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-4-ヒドロキシメチル-5-チオカルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエ

25 ステル 3.221 gのN,N-ジメチルホルムアミド25 ml溶液にイミダゾール0.668 gおよびt-ブチルクロロジフェニルシラン2.70 gを加え、1

6時間室温で攪拌した。酢酸エチル300mlを加え、有機層を水100mlで3回と塩化ナトリウムの飽和水溶液100mlで順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(2:3)溶出分画より標記化合物4.357gを得た。

5  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.05 (s, 9H) 1.49 (s, 9H) 1.84 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.06-3.11 (m, 4H) 3.53-3.57 (m, 4H) 4.74 (s, 2H) 5.19 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 7.31 (br. d,  $J=4.1\text{Hz}$ , 1H) 7.37 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 4H) 7.44 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 7.63 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 4H) 9.28 (br. d,  $J=4.1\text{Hz}$ , 1H)

10 c) 4-[4-(*t*-ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)-1-(2-ブチニル)-5-メチルスルファニルカルボニミドイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル

4-[4-(*t*-ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)-1-(2-ブチニル)-5-チオカルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン

15 1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル4.351gのジクロロメタン100ml溶液にテトラフルオロほう酸トリメチルオキソニウム1.23gを加え、室温で15時間攪拌した。酢酸エチル300mlを加え、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液100mlと塩化アンモニウム飽和水溶液100mlで順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。標記化合物4.439gを得た。

20  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.05 (s, 9H) 1.49 (s, 9H) 1.84 (br. s, 3H) 2.36 (br. s, 3H) 3.11-3.15 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 4.63 (br. s, 2H) 4.66 (br. s, 2H) 7.37 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 4H) 7.44 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 7.63 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 4H)

d) 4-[1-(2-ブチニル)-4-ヒドロキシメチル-5-メチルスルファニルカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル

25

4- [4- (t-ブチルジフェニルシラニルオキシメチル) -1- (2-ブチニル) -5-メチルスルファニルカルボニミドイル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 5.05 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液に 5 N 塩酸 30 ml を加え、22 時間室温で攪拌した。

- 5 溶媒を減圧濃縮し残渣をジクロロメタン 100 ml に溶解し、二炭酸ジ-t-ブチル 2.05 g を加え、5 N 水酸化ナトリウムでアルカリ性にたもち、2 時間攪拌した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (2:3) 溶出分画より標記化合物 2.24 g を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.84 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 2.47 (s, 3H) 3.21-3.25 (m, 4H) 3.27 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 3.56-3.60 (m, 4H) 4.81 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 4.89 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H)

- e) 4- [1- (2-ブチニル) -4-ホルミル-5-メチルスルファニルカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル
- 15 ルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4- [1- (2-ブチニル) -4-ヒドロキシメチル-5-メチルスルファニルカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例 115 g と同様に処理し、標記化合物を得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.48 (s, 9H) 1.84 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 2.58 (s, 3H) 3.22-3.26 (m, 4H) 3.56-3.60 (m, 4H) 4.80 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 9.88 (s, 1H)

- f) 2- (4-t-ブトキシカルボニルピペラジーン-1-イル) -3- (2-ブチニル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-5, 6-ジカルボン酸 5-ベンジルエステル 6-メチルエステル
- 25 5, 6-ジカルボン酸 5-ベンジルエステル 6-メチルエステル

ベンジルオキシカルボニルアミノ- (ジメトキシホスホリル) -酢酸 メチル

エステル 0.174 g のジクロロメタン 2 ml 溶液に 1,8-ジアザピシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン 0.079 g および 4-[1-(2-ブチニル)-4-ホルミル-5-メチルスルファニルカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.194 g のジクロロメタン 5 ml を加え、16 時間室温で攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (3:2) 溶出分画より標記化合物 0.147 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.37-3.41 (m, 4H) 3.59-3.64 (m, 4H)  
10 3.83 (s, 3H) 5.04 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 5.46 (s, 2H) 7.33-7.38 (m, 3H) 7.41 (s, 1H) 7.45-7.48 (m, 2H)

g) 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-6-トリメトキシメチル-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

15 窒素の雰囲気下、メタノール 2 ml にナトリウム 0.023 g を加え、水素の発生が終わったら 2-(4-t-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-5,6-ジカルボン酸 5-ベンジルエステル 6-メチルエステル 0.147 g のメタノール 2 ml 溶液を加えた。16 時間室温で攪拌した後、酢酸エチル 40 ml、塩化アンモニウムの 5% 水溶液 20 ml および 1N 塩酸 1 ml を加え、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より標記化合物 0.108 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

25  $\delta$  1.50 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.20 (s, 9H) 3.37-3.41 (m, 4H) 3.59-3.64 (m, 4H) 5.07 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 6.82 (s, 1H) 8.60 (br. s, 1H)

h) 3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸 メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-6-トリメトキシメチル-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例3381と同様に処理し標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.64-3.67 (m, 4H) 3.95 (s, 3H)  
10 5.17 (q, J=2.3Hz, 2H) 7.35 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 330.16 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例344. 3-(2-ブチニル)-5-メチル-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸 メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

15 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-6-トリメトキシメチル-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.030gのN,N-ジメチルホルムアミド2ml溶液に炭酸カリウム0.024gおよびヨウ化メチル0.027mlを加え、50℃で48時間加熱した。酢酸エチル2mlおよび水2mlを加え、  
20 水層を酢酸エチル1mlで抽出し、有機層を合わせ、二等分した。そのひとつを窒素気流で濃縮し残渣をメタノール0.5mlに溶解し1時間5N塩酸0.1mlで処理した。溶媒を除去し残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、  
標記化合物0.007gを得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 3.74 (s, 3H)

3.94 (s, 3H) 5.17 (q, J=2.4Hz, 2H) 7.25 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 344.30 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 345. 3-(2-ブチニル)-5-メチル-4-オキソ-2-(ピペラジーン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-

5 カルボン酸アミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 344 で二等分した残りの有機層を窒素気流で濃縮し、残渣を 28% アンモニア水 1 ml で処理し、4.8 時間封管で加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、以降実施例 115 i と同様に処理し、標記化合物 0.010 g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 329.32 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

10 実施例 346. 3-(2-ブチニル)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2-(ピペラジーン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸 メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-6-トリメトキシメチル-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび 2-ブロモアセトフェノンを実施例 344 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 448.31 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

20 実施例 347. 3-(2-ブチニル)-5-(2-シアノベンジル)-4-オキソ-2-(ピペラジーン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸 メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-6-トリメトキシメチル-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび 2-ブロモメチルベンズニトリルを実施例 344 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 445.32 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 348. 3-(2-ブチニル)-5-(2-シアノベンジル)-4-オ  
キソ-2-(ピペラジーン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]  
ピリジン-6-カルボン酸アミド トリフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-6-トリメトキシメチル-4,5-  
 5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペラジーン-  
 1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモメチルベンズニトリルを  
 実施例 345 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 430.34 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 349. 1-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジーン-1-  
 10 イル)-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリ  
フルオロ酢酸塩

a)-1 3-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチル-3,5-ジヒドロ  
イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

および

15 a)-2 1-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチル-1,5-ジヒドロ  
イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

2-クロロ-5-メチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジ  
 ン-4-オン 0.184 g の N,N-ジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に炭酸  
 カリウム 0.166 g および 2-ブチニルプロマイド 0.106  $\mu$ l を加え、室  
 20 温で 18 時間攪拌した。酢酸エチル 50 ml を加え、水 20 ml で三回、塩化ナ  
 トリウムの飽和水溶液 20 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減  
 圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサ  
 ン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画より、3-(2-ブチニル)-2-クロロ-  
 5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン 0.  
 25 175 g を得、ヘキサン-酢酸エチル (2:3) 溶出分画より、1-(2-ブチ  
 ニル)-2-クロロ-5-メチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピ



リダジン-4-オン 0.033 g を得た。

3-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ  
[4,5-d]ピリダジン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

5 δ 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.87 (s, 3H) 5.32 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.19 (s, 1H)

1-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチル-1,5-ジヒドロイミダゾ  
[4,5-d]ピリダジン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.90 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.20 (s, 1H)

10 b) 4-[1-(2-ブチニル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒド  
ロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カル  
ボン酸 t-ブチルエステル

1-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチル-1,5-ジヒドロイミダゾ  
[4,5-d]ピリダジン-4-オンおよびピペラジン-1-カルボン酸 t-

15 ブチルエステルを実施例 119c と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.30-3.34 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4H)  
3.90 (s, 3H) 4.70 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.11 (s, 1H)

c) 1-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-1,  
20 5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸  
塩

4-[5-メチル-1-(2-ブチニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-  
1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボ  
ン酸 t-ブチルエステルを実施例 115i と同様に処理し、標記化合物を得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.84 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.44-3.48 (m, 4H) 3.58-3.62 (m, 4H) 3.86 (s, 3H)

4.96 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 8.39 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 287.17 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 350. 2-[(1R\*, 2R\*) 2-アミノシクロヘキシルアミノ]-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピ

5 リダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

3-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オンおよびトランス-1, 2-シクロヘキサンジアミンを実施例 119c と同様に反応し、逆相系高速液体クロマトグラフィーで精製し標記化合物を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  1.39-1.49 (m, 2H) 1.50-1.61 (m, 2H) 1.80 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 1.85-1.92 (m, 2H) 2.11-2.18 (m, 2H) 3.19 (td,  $J=11.0, 4.1\text{Hz}$ , 1H) 3.80 (s, 3H) 3.93 (td,  $J=11.0, 4.2\text{Hz}$ , 1H) 4.91 (dq,  $J=18.0, 2.3\text{Hz}$ , 1H) 5.44 (dq,  $J=18.0, 2.3\text{Hz}$ , 1H) 8.07 (s, 1H)

15 MS  $m/e$  (ESI) 315.19 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 351. 2-[(1R\*, 2S\*) 2-アミノシクロヘキシルアミノ]-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

3-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オンおよびシス-1, 2-シクロヘキサンジアミンを実施例 119c と同様に反応し、逆相系高速液体クロマトグラフィーで精製し標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  1.54-1.68 (m, 3H) 1.71-1.81 (m, 2H) 1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 1.85-1.91 (m, 2H) 1.91-2.01 (m, 1H) 3.69 (m, 1H) 3.80 (s, 3H) 4.37 (m, 1H) 5.04 (dq,  $J=18.3, 2.4\text{Hz}$ , 1H) 5.55 (dq,  $J=18.3, 2.4\text{Hz}$ , 1H) 8.09 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 315.27 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 352. 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 5 a) 5-メチル-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d]ピリダジン-4-オン

4, 5-ジアミノ-2-メチル-2H-ピリダジン-3-オン 0.560 g と 4-ピリジンカルバルデヒド 0.535 g をニトロベンゼン 10 ml に加え、窒素の雰囲気下で 3 時間 190 度で加熱した。反応液を冷却し、沈殿物を濾取し、

- 10 標記化合物 0.381 g を得た。

$^1H$ -NMR ( $d_6$ DMSO)

$\delta$  3.78 (s, 3H) 8.14 (d,  $J=6.0$ Hz, 2H) 8.48 (s, 1H) 8.76 (d,  $J=6.0$ Hz, 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 228.1 ( $MH^+$ )

- b) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピリジン-4-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d]ピリダジン-4-オン

5-メチル-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d]ピリダジン-4-オンおよび 2-ブチニルブロマイドを実施例 119 d と同等に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

- 20  $\delta$  1.84 (t,  $J=2.3$ Hz, 3H) 3.91 (s, 3H) 5.37 (q,  $J=2.3$ Hz, 2H) 7.89 (d,  $J=6.1$ Hz, 2H) 8.32 (s, 1H) 8.85 (d,  $J=2.3$ Hz, 2H)

c) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d]ピリダジン-2-イル]-1-(4-メトキシベンジル)ピリジニウムクロライド

- 25 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピリジン-4-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d]ピリダジン-4-オン 0.045 g と p-メト

キシベンジルクロライド 0.060 g を N, N-ジメチルホルムアミド 0.100 ml に加え、窒素の雰囲気下、65度で4時間攪拌した。反応液を冷却し、アセトン 1 ml とジエチルエーテル 1 ml を加え、沈殿物を濾取し、標記化合物 0.060 g を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  1.75 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.74 (s, 3H) 3.77 (s, 3H) 5.64 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 5.86 (s, 2H) 7.05 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H) 7.54 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H) 8.43 (s, 1H) 8.70 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H) 9.24 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H)

d) 3-(2-ブチニル)-2-[1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン

4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル]-1-(4-メトキシベンジル)ピリジニウムクロライド 0.060 g のメタノール 5 ml 溶液に水素化ホウ素ナトリウム 0.020 g を加え、1時間攪拌した。水 15 ml および 5 N 塩酸 0.1 ml を加え、還元剤をクエンチした後、5 N 水酸化ナトリウム 1 ml でアルカリ性にし、酢酸エチル 30 ml で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノール-酢酸エチル (1:19) 溶出分画より、標記化合物 0.033 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.80 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 2.71-2.78 (m, 4H) 3.25-3.28 (m, 2H) 3.62 (s, 2H) 3.82 (s, 3H) 3.87 (s, 3H) 5.30 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 6.61 (m, 1H) 6.89 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 2H) 7.30 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 2H) 8.22 (s, 1H)

25 e) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン

－４－オン トリフルオロ酢酸塩

- 3－（２－ブチニル）－２－[１－（４－メトキシベンジル）－１，２，３，  
 ６－テトラヒドロピリジン－４－イル]－５－メチル－３，５－ジヒドロイミダ  
 ザゾ[４，５－*d*]ピリダジン－４－オン 0.033 g の 1，２－ジクロロエタン  
 5 2 ml 溶液にクロロギ酸（１－クロロエチル）0.10 ml を加え、90 分加熱  
 還流した。メタノール 5 ml を加え、さらに 4 時間加熱還流した後、溶媒を減圧  
 濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 0.  
 010 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

- 10  $\delta$  1.81 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.89-2.94 (m, 2H) 3.52 (t, J=6.2Hz, 2H) 3.84 (s,  
 3H) 4.01 (q, J=2.8Hz, 2H) 5.27 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.67 (m, 1H) 8.30 (s, 1H)  
 MS *m/e* (ESI) 284.22 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

[試験例 1]

DPP IV阻害作用の測定

反応用緩衝液 (50mM Tris-HCl pH7.4, 0.1% BSA) にブタ腎臓より得られたDPP  
 P-IVを10mμ/mLになるよう溶解し、これを110μl添加した。さら  
 5 に薬物を15μl添加した後、室温で20分間インキュベーションし、2mMに  
 溶解したGly-Pro-p-nitroanilideを25μl (最終濃度0.33mM) 加えて、  
 酵素反応を開始した。反応時間は20分とし、1N リン酸溶液25μl加え、  
 反応を停止した。この405nmにおける吸光度を測定し、酵素反応阻害率を求  
 めIC<sub>50</sub>を算出した。

10

表 1

実施例番号	IC <sub>50</sub> (μM)
実施例 1	0.287
実施例 4	0.211
実施例 7	0.401
実施例 9	0.141
実施例 12	0.183
実施例 13	0.125
実施例 16	0.272
実施例 20	0.152
実施例 22	0.170
実施例 29	0.310
実施例 53	0.0469
実施例 64	0.126
実施例 73	0.0334
実施例 76	0.0865

実施例 7 9	0. 0 3 5 7
実施例 8 2	0. 1 6 1
実施例 8 3	0. 0 2 7 4
実施例 8 6	0. 0 0 4 0 8
実施例 8 8	0. 0 0 2 8 9
実施例 9 8	0. 0 0 9 6 9
実施例 1 0 9	1. 4 8
実施例 1 1 9	0. 1 5 4
実施例 1 2 0	0. 1 1 6
実施例 1 2 2	0. 0 1 5 3
実施例 1 2 9	0. 1 1 5
実施例 1 4 2	0. 0 6 8 5
実施例 1 4 6	0. 0 8 1 7
実施例 1 5 9	0. 0 3 7 7
実施例 2 2 9	0. 0 0 8 9 7
実施例 2 3 0	0. 0 0 0 8 9 0
実施例 2 3 4	0. 0 0 1 7 4
実施例 2 3 5	0. 0 0 1 4 4
実施例 2 3 8	0. 0 0 1 1 9
実施例 2 4 3	0. 0 0 2 1 5
実施例 2 4 8	0. 0 0 6 4 0
実施例 2 6 6	0. 0 0 1 5 5
実施例 2 6 7	0. 0 0 7 2 2
実施例 2 9 7	0. 0 0 6 2 2
実施例 3 1 1	0. 0 7 7 5

実施例 3 4 1	0. 0 0 7 3 2
-----------	--------------

[試験例 2]

正常マウスの耐糖能に対する効果 (i n v i v o 試験)

動物：雄性 C 5 7 B L / 6 N マウス (日本チャールス・リバーより購入)

方法：

5 [被検化合物の調整及び投与]

被検化合物は、下表に示した用量で、0. 5 % メチルセルロース (MC) 溶液に懸濁した。この被検化合物と NVP DPP 7 2 8 (米国特許 6 0 1 1 1 5 5 号) の懸濁液もしくは、溶媒対照群である 0. 5 % MC 溶液を 1 0 m L / k g の容量で経口投与し、その 3 0 分後に、グルコース溶液を 1 0 m L / k g の容量で

10 経口投与した。グルコースは、2 g / k g の用量で経口投与した。

[採血および血糖値の測定]

被検物質および NVP DPP 7 2 8 の投与直前とグルコース溶液の投与直前および投与後 3 0、6 0、1 2 0 分後に、無麻酔下でマウスの尾静脈を剃刀で傷つけわずかに出血させる。血液 1 0  $\mu$  L を採取し、直ちに 0. 6 M 過塩素酸 1 4 .  
15 0  $\mu$  L に混合する。遠心分離 (1 5 0 0 g、1 0 分、4  $^{\circ}$ C、冷却遠心機 G S - 6 K R、ベックマン (株)) して得た上清中のグルコースをグルコース C I I テストワコー (和光純薬工業) を用いて測定した。

結果：

0. 5 % MC 溶液、NVP DPP 7 2 8 及び被検化合物の各投与群について、グルコース投与時から 1 2 0 分後までの血糖一時間曲線下面積 ( $AUC_{0-120}$ ; Area Under the Curve) を算出した。0. 5 % MC 溶液投与群の  $AUC_{0-120}$  を 1 0 0 %、NVP DPP 7 2 8 (1 0 m g / k g) 投与群の  $AUC_{0-120}$  を 0 % としたときの、被検化合物の耐糖能改善度を以下の式で計算した。

25 耐糖能改善度 (%) = (被検化合物の  $AUC_{0-120}$  - NVP DPP 7 2 8 (1



0 mg/kg) 投与群の  $AUC_{0-120}$ ) / (0.5% MC溶液投与群の  $AUC_{0-120}$  - NVP DPP728 (10 mg/kg) 投与群の  $AUC_{0-120}$ ) X 100

この%値が低いほど耐糖能改善が良いことを示す。

- 5 本発明化合物である新規縮合イミダゾール誘導体の中から、上記の *in vivo* 実験によって、経口投与により、0.1~10 (mg/kg) の投与量で、正常マウスの耐糖能に対して明確な効果を見出すことができた。

### [試験例3]

#### 10 in vivo 試験における投与タイミング許容性

食後高血糖是正のための薬剤は、理想的には食事直前の服薬でも、食事の1時間前の服薬であっても同等な食後高血糖改善作用をもたらすことが求められる。このことにより服薬タイミングの許容性を広げ、さらに確実な薬効が期待できる優れた薬剤となる。

#### 15 方法：

試験例2で示した *in vivo* 試験 (0.5時間前投与) とあわせて、

1. グルコース負荷 (2g/kg) と同時に被検化合物を投与 (被検化合物を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、これを等容量のグルコース溶液と混合し、10 ml/kg の用量で経口投与)
  - 20 2. グルコース負荷 (2g/kg) の1時間前に被検化合物を投与 (グルコース溶液の経口投与の1時間前に、0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁した被検化合物を経口投与する。いずれも10 ml/kg の用量で経口投与)
- の各試験を行った。各試験において、それぞれの耐糖能改善度を算出し、好ましくは3倍以内の投与量の差で同等の改善度を示すこと、最も好ましくは同一投与
- 25 量で同等の改善度を示すことで投与タイミング許容性を判断することができる。

本発明にかかる代表的な化合物 (特に実施例82、119、120、122、2

29および267からなる群から選ばれる化合物)が、上記投与タイミング許容性があることを見出すことができた。

[試験例4]

5. 目的：雄性Wistarラットの絶食時血糖に対する被検化合物の効果

(in vivo試験)

動物：雄性Wistarラット (日本チャールス・リバーより購入)

方法：

[被検化合物の調製及び投与]

- 10 被検化合物を0.5%メチルセルロース (MC) 溶液に懸濁し、5 mL/kgの容量で経口投与した。媒体対照群は、0.5%MC溶液とし、5 mL/kgの容量で経口投与した。

[採血および血糖の測定]

- 15 被検化合物または0.5%MC溶液の投与直前および投与後0.5, 1及び3時間後に無麻酔下でラットの尾静脈を剃刀で傷つけわずかに出血させる。血液100 µLを採血し、0.6M過塩素酸溶液140 µLと混合する。遠心分離 (3000 g、10分、4℃) して得られた上清をグルコースCIIテストワコー (和光純薬工業) を用いて測定した。

結果：

- 20 本発明化合物である新規縮合イミダゾール誘導体の中から (特に実施例82、119、120、122、229および267からなる群から選ばれる化合物において)、上記のin vivo実験によって、経口投与により、10~30 (mg/kg) の投与量で、いずれの採血ポイントにおいても、媒体対照群との間に、血糖値に有意差を与えない化合物を見出した。

25 [試験例5]

雄性 Zucker fa/fa ラット (肥満2型糖尿病モデル動物) の耐糖能に対する被検化

化合物の効果 (in vivo 試験)

動物：雄性 Zucker *fa/fa* ラット（日本チャールス・リバーより購入）

方法：

〔被検化合物の調製及び投与〕

- 5 被検化合物は、0.5%メチルセルロース（MC）溶液に懸濁した。この被検化合物の懸濁液もしくは、溶媒対照群である0.5%MC溶液を5 mL/kgの容量で経口投与し、その0.5時間後に、グルコース溶液を5 mL/kgの容量で経口投与した。グルコースは、2 g/kgの用量で経口投与した。

〔採血方法および血糖、インスリン及びGLP-1の測定〕

- 10 化合物または0.5%MC溶液の投与直前およびグルコース負荷直前と負荷後0.5、1、2、3時間のポイントにおいて、無麻酔下でラットの尾静脈を剃刃で傷つけわずかに出血させる。血液250  $\mu$ Lをヘパリン塗布したキャピラリーにて採血し、遠心チューブに移す。遠心分離（10000 g、2分、4℃）して得られた上清中のインスリン及びGLP-1をそれぞれ、インスリン測定キット
- 15 （森永生科学研究所）とActive GLP-1 ELISAキット（Linco）を用いて測定した。同時に、血液10  $\mu$ Lを採血し、0.6M 過塩素酸溶液140  $\mu$ Lと混合する。遠心分離（3000 g、10分、4℃）して得られた上清をグルコースCIIテストワコー（和光純薬工業）を用いて測定した。グルコース負荷後3時間のポイントは、血糖のみを測定した。

20 結果：

- 0.5%MC溶液及び被検化合物の各投与群について、グルコース投与時から3時間後までの血糖－時間曲線下面積（ $AUC_{Glu(0-3h)}$  Area Under the Curve）、インスリン－時間曲線下面積（ $AUC_{Ins(0-2h)}$ ）及びGLP-1－時間曲線下面積（ $AUC_{GLP-1(0-2h)}$ ）を算出した。0.5%MC
- 25 C溶液投与群のAUCを100%としたときの、被検化合物による耐糖能の変化、インスリンレベルの変化及びGLP-1レベルの変化を以下の式で計算した。

・耐糖能の変化率 (%) = 被検化合物投与群の  $AUC_{0-3h}$  / (0.5% MC 溶液投与群の  $AUC_{0-3h}$ ) X 100

・インスリン及び GLP-1 レベルの変化率 (%) = 被検化合物投与群の  $AUC_{0-2h}$  / (0.5% MC 溶液投与群の  $AUC_{0-2h}$ ) X 100

- 5 本発明化合物である新規縮合イミダゾール誘導体の中から（特に実施例 82、119、120、122、229 および 267 からなる群から選ばれる化合物において）、上記の *in vivo* 実験によって、経口投与により、0.1~10 (mg/kg) の投与量で、インスリンの変化 (%) と GLP-1 レベルの変化 (%) が 100 より高く、耐糖能の変化率 (%) が 100 よりも低い化合物を見出した。

10

#### [試験例 6]

#### <薬物代謝酵素 (チトクローム P450) に対する評価>

- P450 組替え発現系と表 2、3 記載の蛍光基質 (GENTEST 社) を用い、GENTEST 社が作成した Assay Procedure (WWW.gentest.com) に準じて、阻
- 15 害活性  $IC_{50}$  を算出した。評価した P450 分子種は次の 5 分子種 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4) である。実験条件を以下に示す。蛍光強度の測定にはプレートリーダー (PerSeptive Biosystems 社の CYTO FLUOR Multi-Well Plate Reader Series 4000) を用いた。阻害強度は、蛍光基質の代謝物が発する蛍光強度を指標に、1 秒間に 9 回ずつ測定しその平均値を計算に用い
- 20 た。

測定に用いた基質、代謝物、阻害剤、励起波長、蛍光波長を表 2 に示す。

表 2

p450 分子種	基質	代謝物	阻害剤	励起波長 (nm)	傾向波長 (nm)
CYP1A2	CEC	CHC	$\alpha$ -Naphthoflavone	409	460

CYP2C9	MFC	HFC	Sulfaphenazole	409	530
CYP2C19	CEC	CHC	Tranlycypromine	409	460
CYP2D6	AMMC	AHMC	Quinidine	390	460
CYP3A4	BFC	HFC	Ketoconazole	409	530

また、基質および代謝物を表わすのに用いた略号を表 3 に示す。

表 3

CEC	3-Cyano-7-ethoxycoumarin
CHC	3-Cyano-7-hydroxycoumarin
MFC	7-Methoxy-4-trifluoromethylcoumarin
HFC	7-Hydroxy-4-trifluoromethylcoumarin
CEC	7-Ethoxy-3-cyanocoumarin
CHC	7-Hydroxy-3-cyanocoumarin
AMMC	3-[2-(N,N-diethyl-N-methylamino)ethyl]-7-methoxy-4-methylcoumarin
AHMC	3-[2-(N,N-diethylamino)ethyl]-7-hydroxy-4-methylcoumarin
BFC	7-Benzoyloxy-4-(trifluoromethyl)-coumarin
HFC	7-hydroxy-4-(trifluoromethyl)-coumarin

## 5 <試験結果>

試験例 6 において本発明にかかる化合物の P 4 5 0 に対する代謝阻害能を評価した結果、本発明にかかる代表的な化合物（特に実施例 8 2、1 1 9、1 2 0、1 2 2、2 2 9 および 2 6 7 からなる群から選ばれる化合物において、）が P 4 5 0 分子種のうち次の 5 分子種（CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4）に対する  $IC_{50}$  が  $10 \mu M$  以上であることが確認された。

### [試験例 7]

#### <hERG チャネル電流の抑制>

(1) hERG チャネル電流に対する抑制作用を論文 [Zhou, Z et al, Biophysical Journal, 74, 230-241 (1998)] を参考に評価した。

(2) 本実験は、hERG チャネル遺伝子 (subtype 1) を組み込んだ HEK-293 細胞（当社にて細胞株を確立）を用いて行った。

(3) 実験の前日から数日前に、ポリリジンをコーティングしたガラスプレート上に細胞を蒔き、実験当日まで培養した。実験開始時に、細胞を蒔いたガラスプレートを電流測定用バスに移動した。hERG チャネル電流は、パッチクランプ法の膜電位固定法にて観察した。測定には、Axon Instruments の電流増幅装置を用い、電流の記録および解析には Axon Instruments の pCLAMP ソフトウェアを使用した。

(4) hERG チャネル電流は、保持電位 $-80\text{mV}$  から $+20\text{mV}$  へ 5 秒間、そして $-50\text{mV}$  へ 4 秒間の脱分極パルスを 20 秒間隔で細胞に与え誘発した。正常溶液中で電流が安定した後に、種々の濃度の被検物質を含む溶液で灌流した。

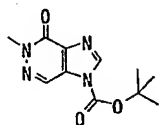
10 (5) hERG チャネル電流の大きさには、 $-50\text{mV}$  に電位を戻した際に観察される末尾電流のピーク値を用いた。正常溶液にて記録された末尾電流のピーク値を 100%とし、各濃度の被検物質を添加した時の末尾電流のピーク値の変化より、被検物質の hERG チャネル電流に対する抑制作用 ( $IC_{50}$ ) を算出した。

#### <試験結果>

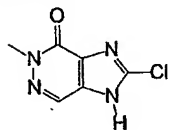
15 試験例 7 において本発明にかかる代表的な化合物 (特に実施例 82、119、120、122、229 および 267 からなる群から選ばれる化合物において、) について hERG チャネル電流に対する抑制作用を評価した結果、 $30\text{ }\mu\text{M}$  以上の  $IC_{50}$  値を示した。

20 以下に、前記製造例および実施例中の化合物の構造式を示す。

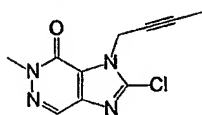
製造例 1. a)



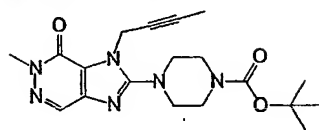
製造例 1. b)



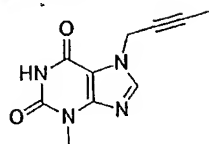
製造例 1. c)



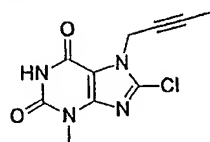
製造例 1. d)



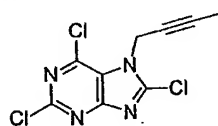
製造例 2. a)



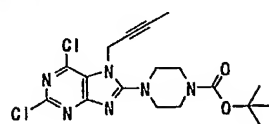
製造例 2. b)



製造例 2. c)

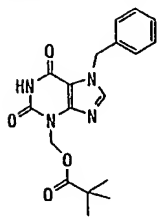


製造例 2. d)

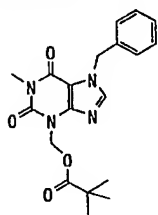


320

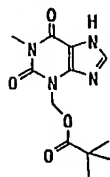
实施例 1. a)



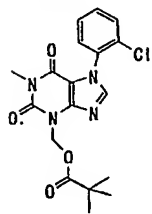
实施例 1. b)



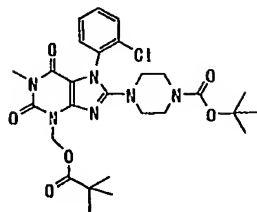
实施例 1. c)



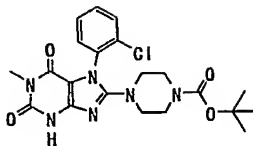
实施例 1. d)



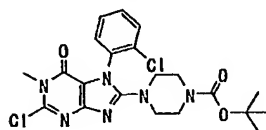
实施例 1. e)



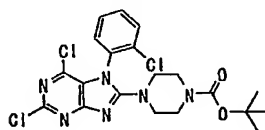
实施例 1. f)



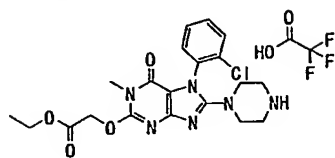
实施例 1. g) - 1



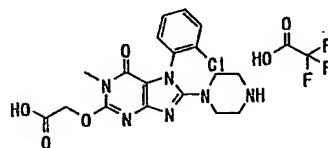
实施例 1. g) - 2



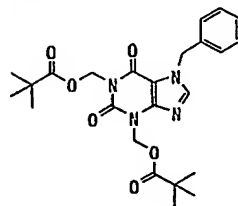
实施例 1. h)



实施例 2.



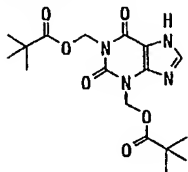
实施例 3. a)



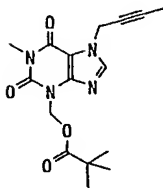


321

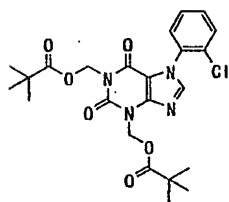
実施例 3. b)



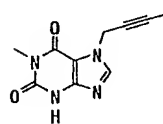
実施例 4. a)



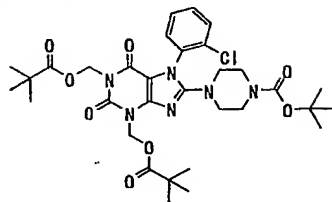
実施例 3. c)



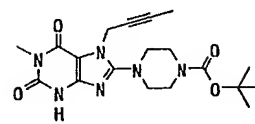
実施例 4. b)



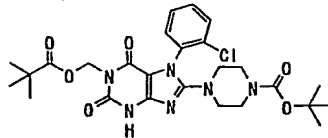
実施例 3. d)



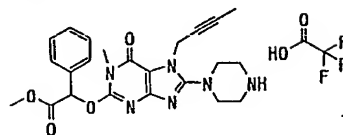
実施例 4. c)



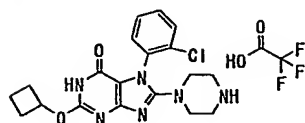
実施例 3. e)



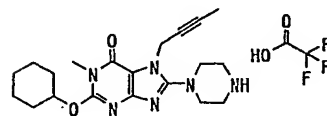
実施例 4. d)



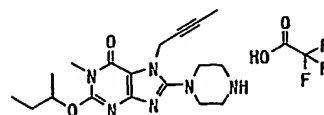
実施例 3. f)



実施例 5.

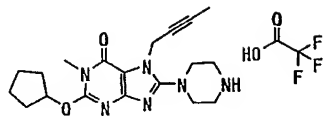


実施例 6.



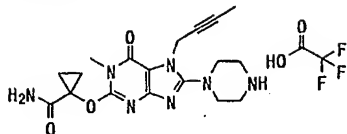
322

实施例 7.

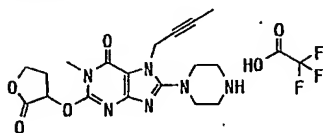


323

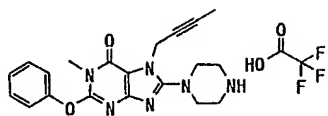
实施例 18.



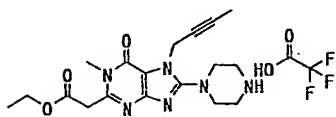
实施例 19.



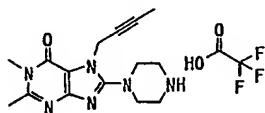
实施例 20.



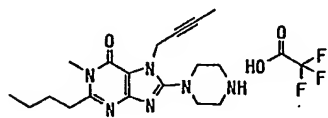
实施例 21.



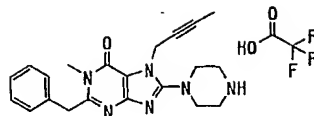
实施例 22.



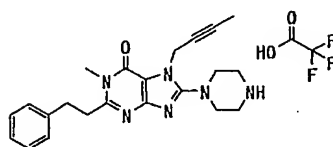
实施例 23.



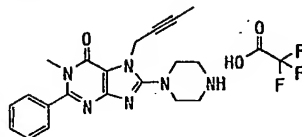
实施例 24.



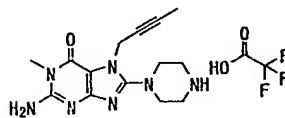
实施例 25.



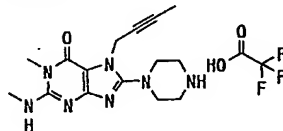
实施例 26.



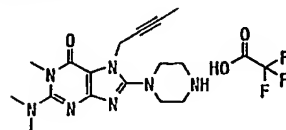
实施例 27.



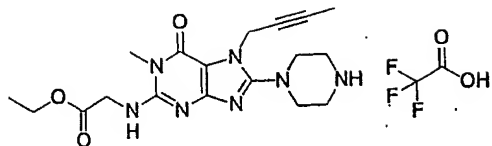
实施例 28.



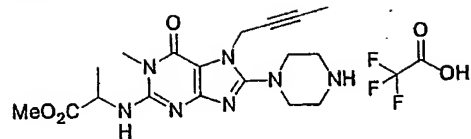
实施例 29.



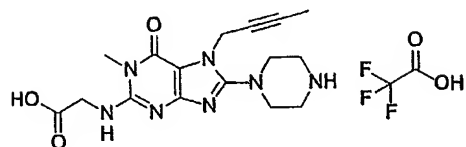
### 实施例 30.



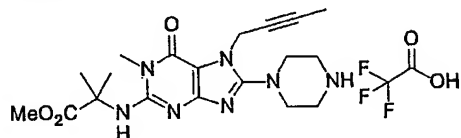
### 实施例 36.



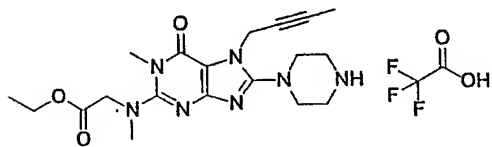
### 实施例 3 1.



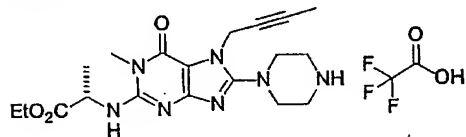
### 实施例 37.



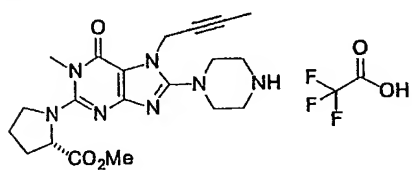
### 实施例 32.



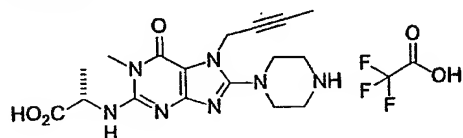
### 实施例 38.



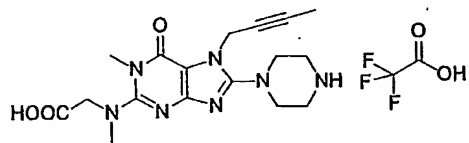
### 实施例 33.



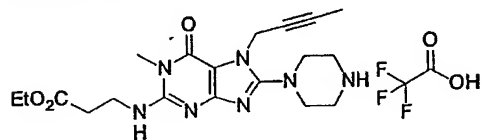
### 实施例 39.



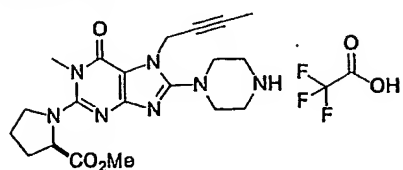
### 实施例 34.



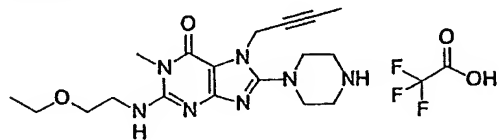
### 实施例 40.



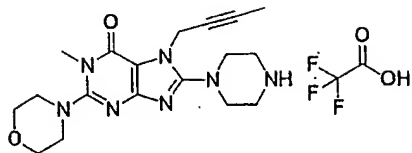
### 实施例 35.



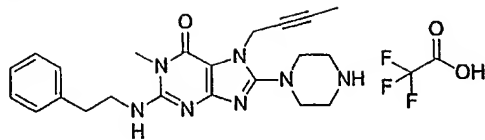
### 实施例 4 1.



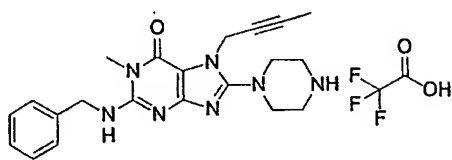
实施例 4 2 .



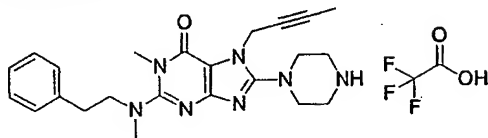
实施例 4 8 .



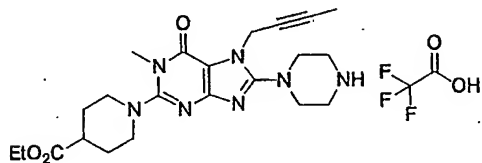
实施例 4 3 .



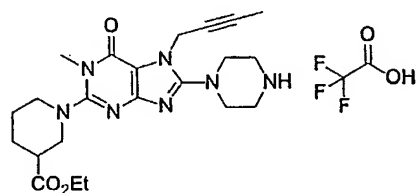
实施例 4 9 .



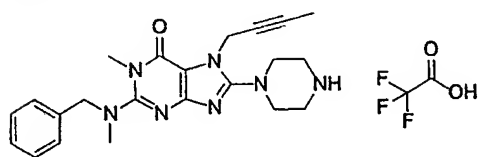
实施例 4 4 .



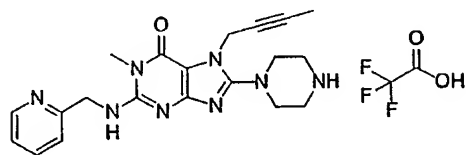
实施例 5 0 .



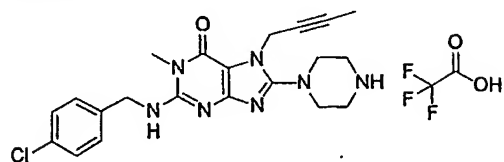
实施例 4 5 .



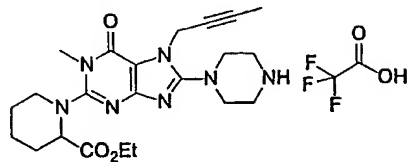
实施例 5 1 .



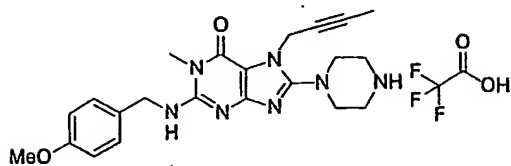
实施例 4 6 .



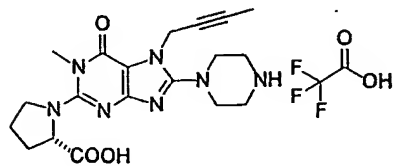
实施例 5 2 .



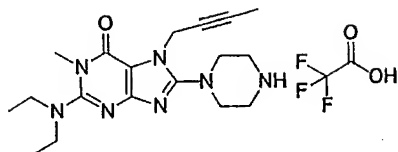
实施例 4 7 .



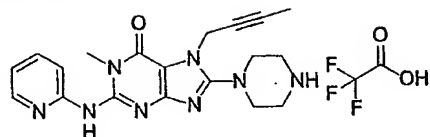
实施例 5 3 .



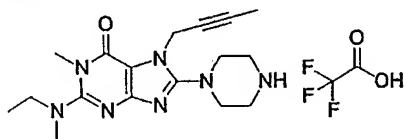
实施例 54.



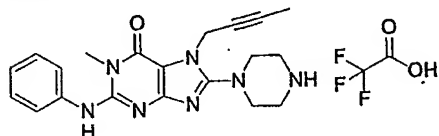
实施例 60.



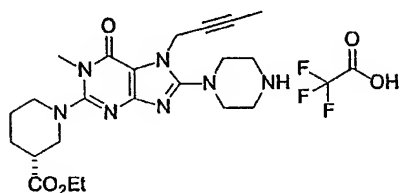
实施例 55.



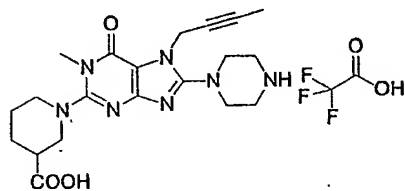
实施例 61.



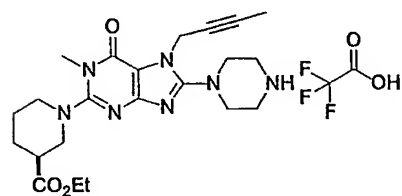
实施例 56.



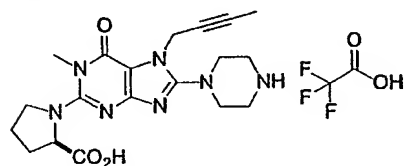
实施例 62.



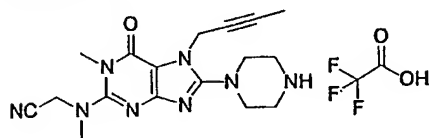
实施例 57.



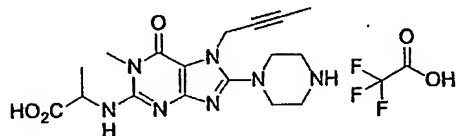
实施例 63.



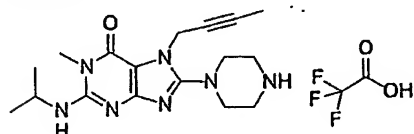
实施例 58.



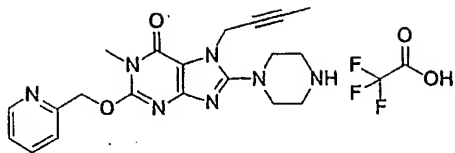
实施例 64.



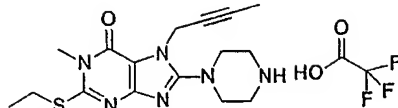
实施例 59.



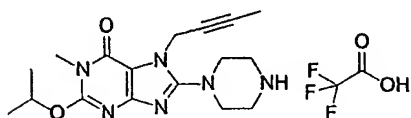
实施例 6 5.



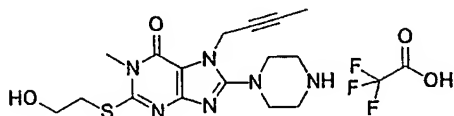
实施例 7 1.



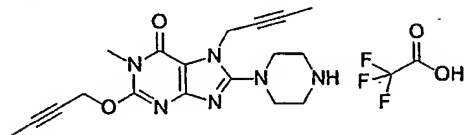
实施例 6 6.



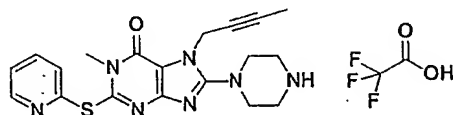
实施例 7 2.



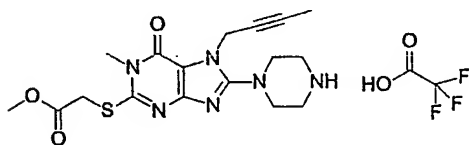
实施例 6 7.



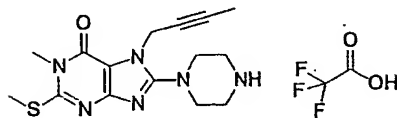
实施例 7 3.



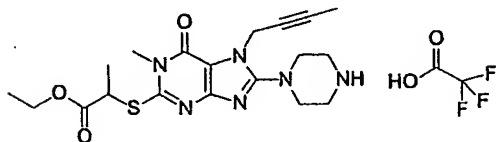
实施例 6 8.



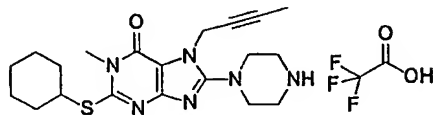
实施例 7 4.



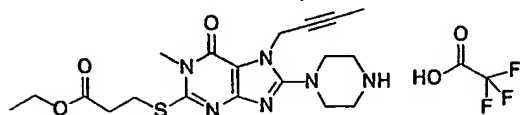
实施例 6 9.



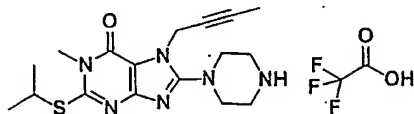
实施例 7 5.



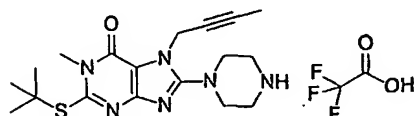
实施例 7 0.



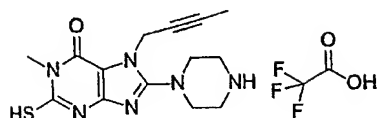
实施例 7 6.



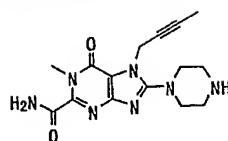
实施例 7 7.



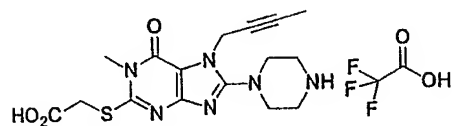
实施例 78.



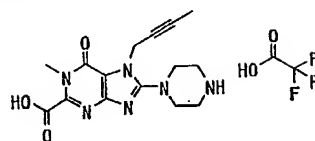
实施例 83. b)



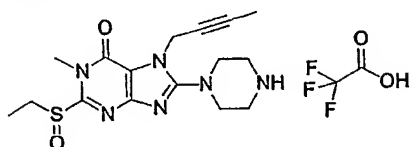
实施例 79.



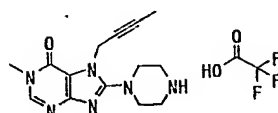
实施例 84.



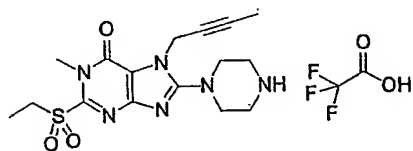
实施例 80.



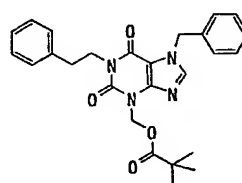
实施例 85.



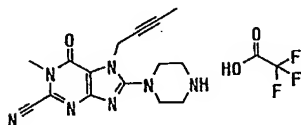
实施例 81.



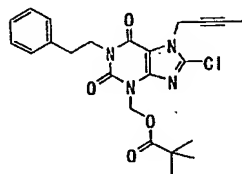
实施例 86. a)



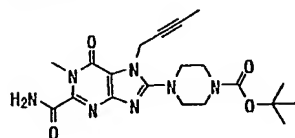
实施例 82.



实施例 86. b)

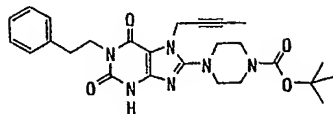


实施例 83. a)

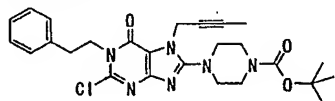




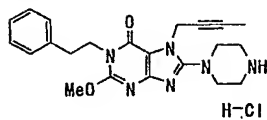
实施例 86. c)



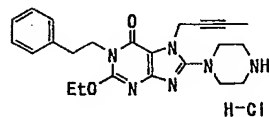
实施例 86. d)



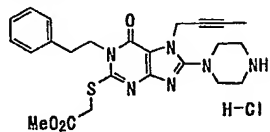
实施例 86. e)



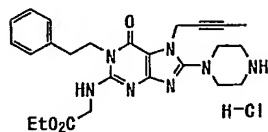
实施例 87.



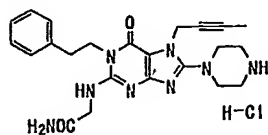
实施例 88.



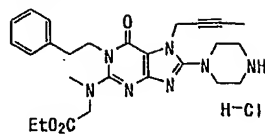
实施例 89.



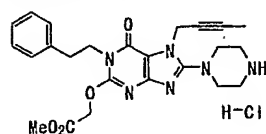
实施例 90.



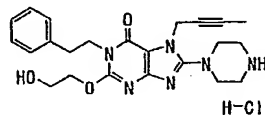
实施例 91.



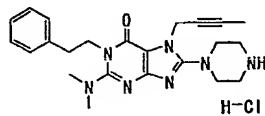
实施例 92.



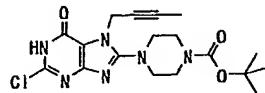
实施例 93.



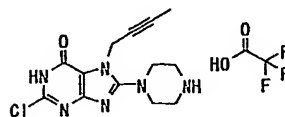
实施例 94.



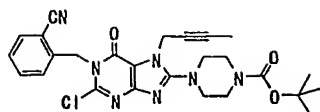
实施例 95. a)



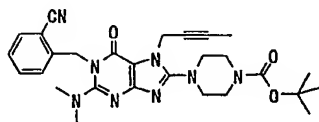
实施例 95. b)



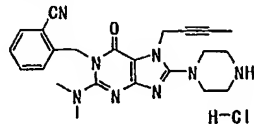
实施例 96. a)



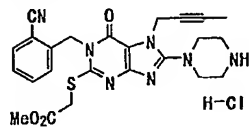
实施例 96. b)



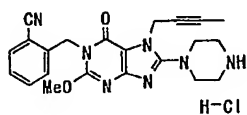
实施例 96. c)



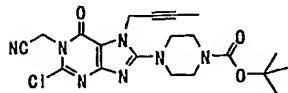
实施例 97.



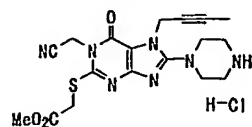
实施例 98.



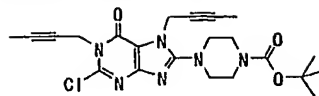
实施例 99. a)



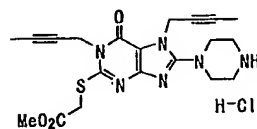
实施例 99. b)



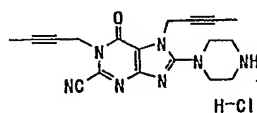
实施例 100. a)



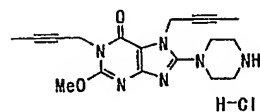
实施例 100. b)



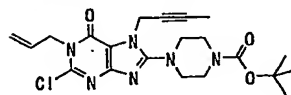
实施例 101.



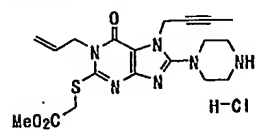
实施例 102.



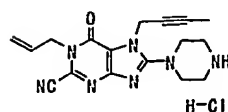
实施例 103. a)



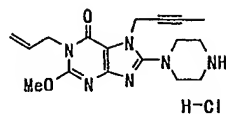
实施例 103. b)



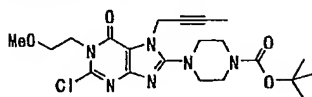
实施例 104.



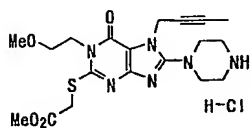
实施例 105.



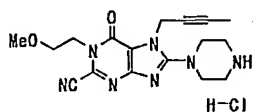
实施例 106. a)



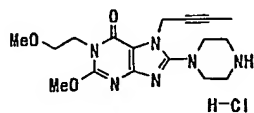
实施例 106. b)



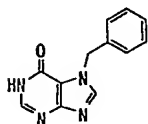
实施例 107.



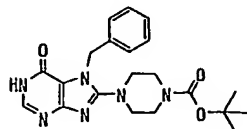
实施例 108.



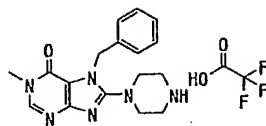
实施例 109. a)



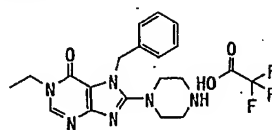
实施例 109. b)



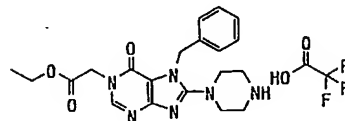
实施例 109. c)



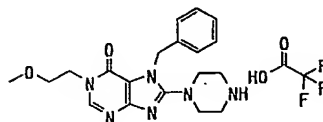
实施例 110.



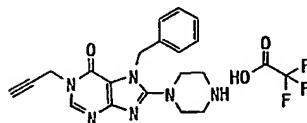
实施例 111.



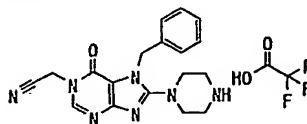
实施例 112.



实施例 113.

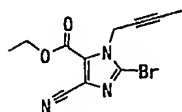


实施例 114.

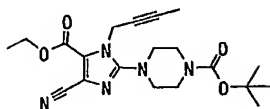


332

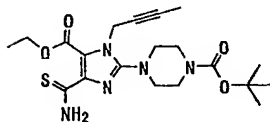
实施例 115. a)



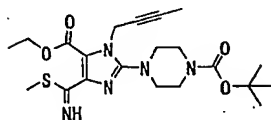
实施例 115. b)



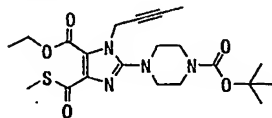
实施例 115. c)



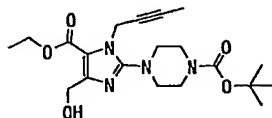
实施例 115. d)



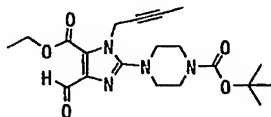
实施例 115. e)



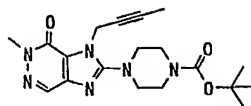
实施例 115. f)



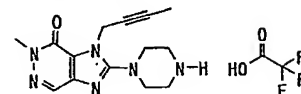
实施例 115. g)



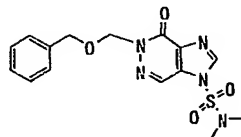
实施例 115. h)



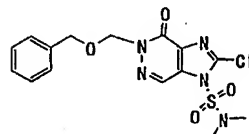
实施例 115. i)



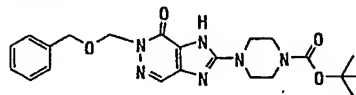
实施例 116. a)



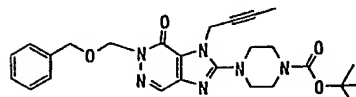
实施例 116. b)



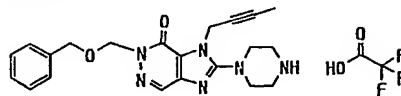
实施例 116. c)



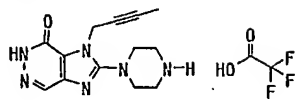
实施例 116. d)



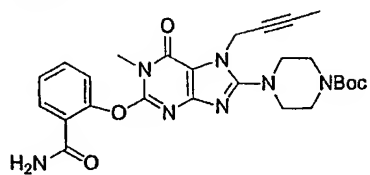
实施例 116. e)



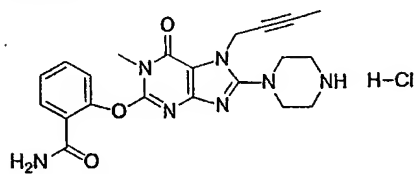
实施例 117.



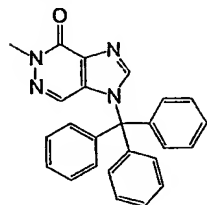
实施例 118. a)



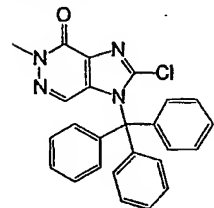
实施例 118. b)



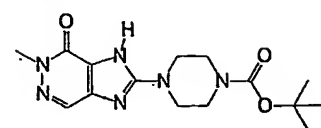
实施例 119. a)



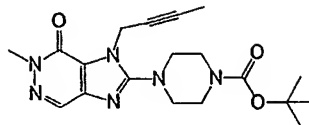
实施例 119. b)



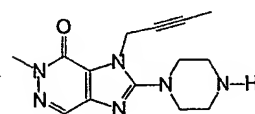
实施例 119. c)



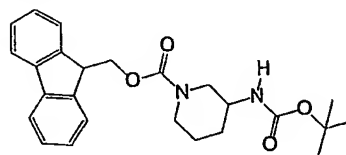
实施例 119. d)



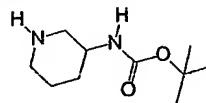
实施例 119. e)



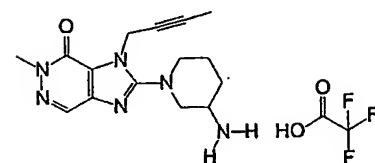
实施例 120. a)



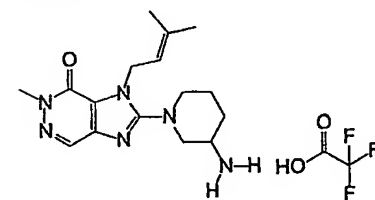
实施例 120. b)



实施例 120. c)

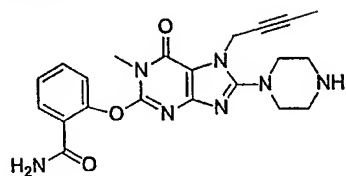


实施例 121

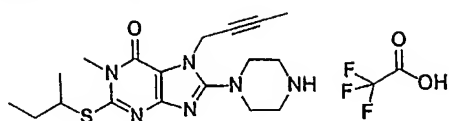


334

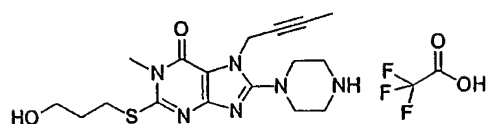
实施例 1 2 2 .



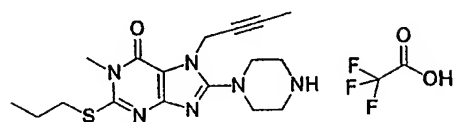
实施例 1 2 8 .



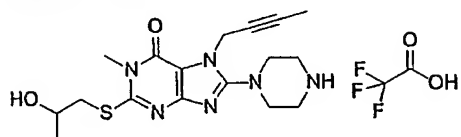
实施例 1 2 3 .



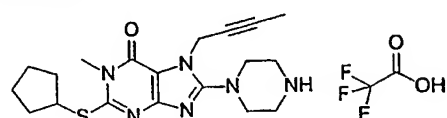
实施例 1 2 9 .



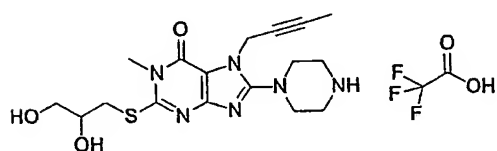
实施例 1 2 4 .



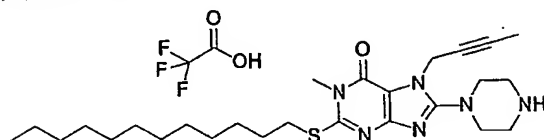
实施例 1 3 0 .



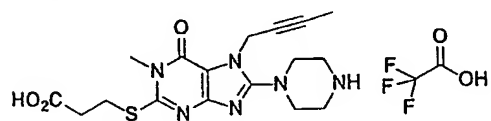
实施例 1 2 5 .



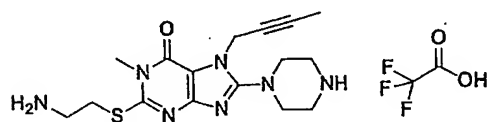
实施例 1 3 1 .



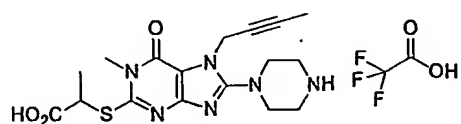
实施例 1 2 6 .



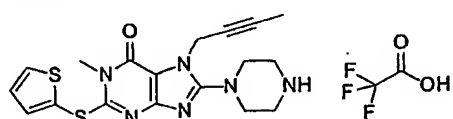
实施例 1 3 2 .



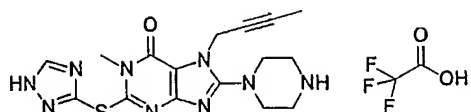
实施例 1 2 7 .



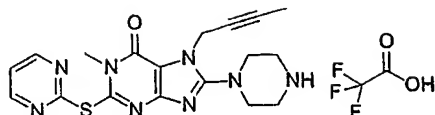
实施例 1 3 3 .



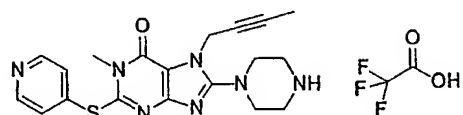
实施例 134.



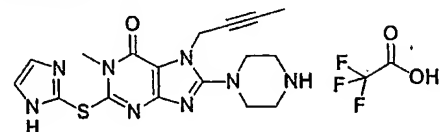
实施例 140.



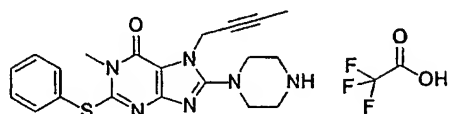
实施例 135.



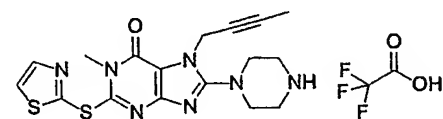
实施例 141.



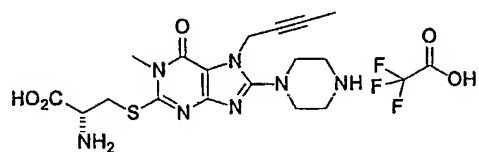
实施例 136.



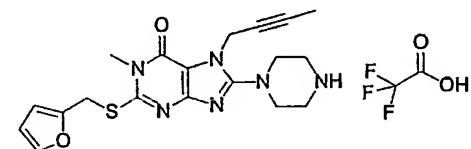
实施例 142.



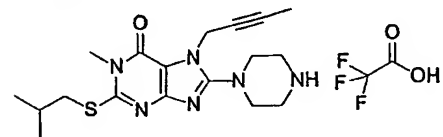
实施例 137.



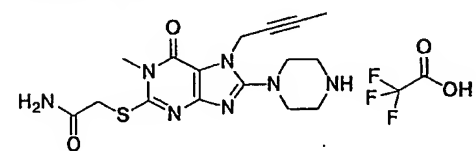
实施例 143.



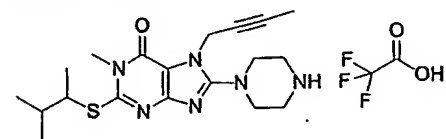
实施例 138.



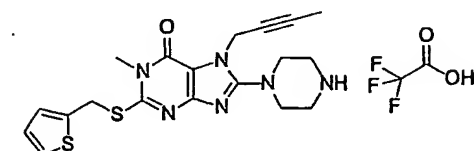
实施例 144.



实施例 139.

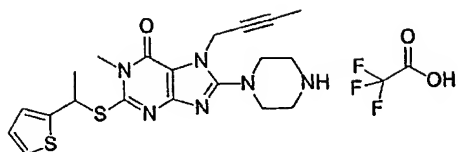


实施例 145.

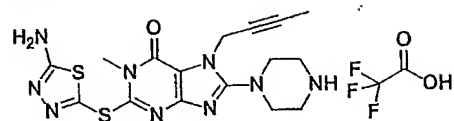


336

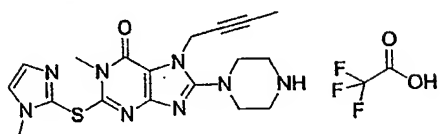
实施例 1 4 6 .



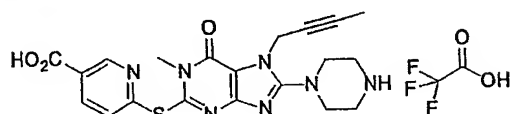
实施例 1 5 2 .



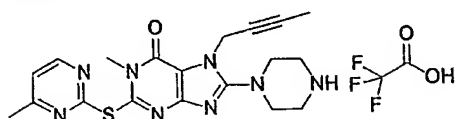
实施例 1 4 7 .



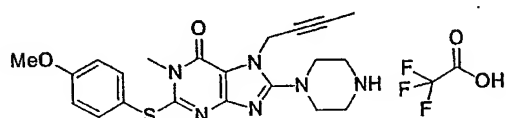
实施例 1 5 3 .



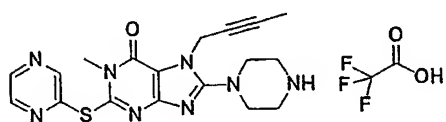
实施例 1 4 8 .



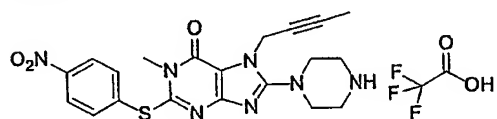
实施例 1 5 4 .



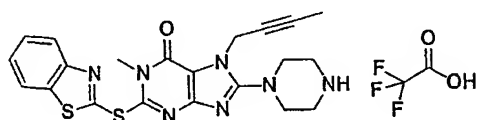
实施例 1 4 9 .



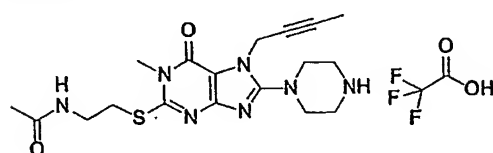
实施例 1 5 5 .



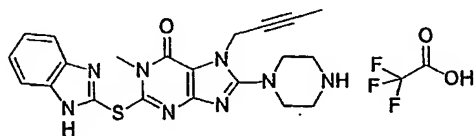
实施例 1 5 0 .



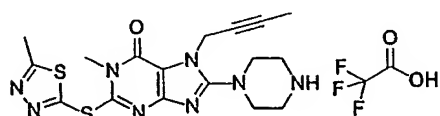
实施例 1 5 6 .



实施例 1 5 1 .

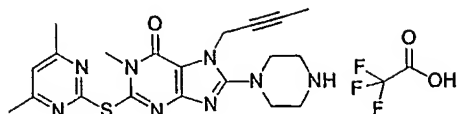


实施例 1 5 7 .

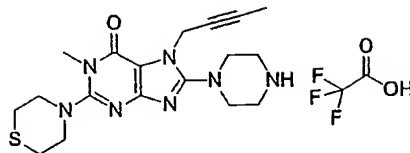




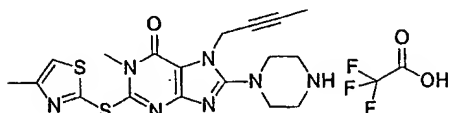
实施例 158.



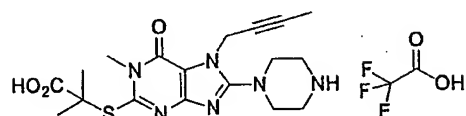
实施例 164.



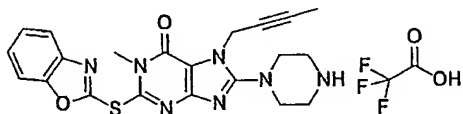
实施例 159.



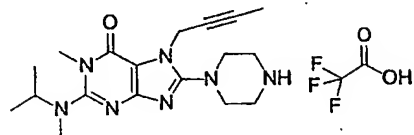
实施例 165.



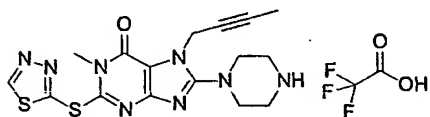
实施例 160.



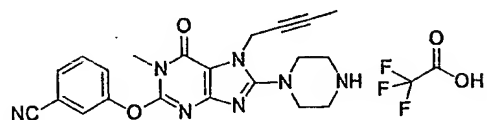
实施例 166.



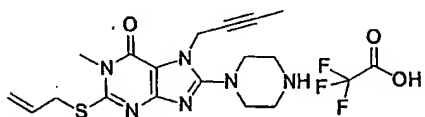
实施例 161.



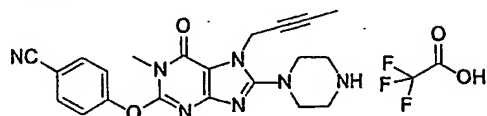
实施例 167.



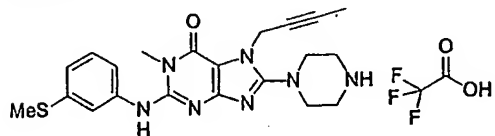
实施例 162.



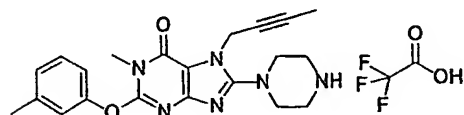
实施例 168.



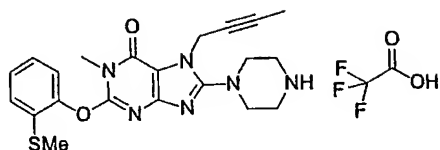
实施例 163.



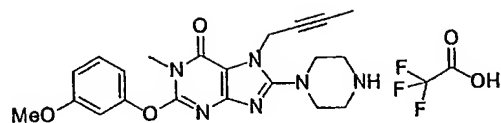
实施例 169.



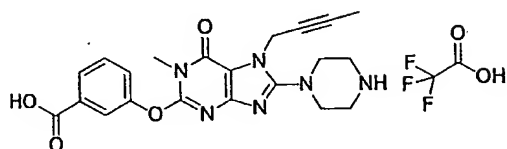
实施例 170.



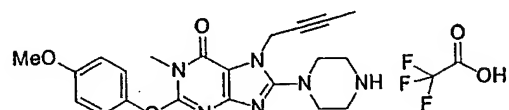
实施例 176.



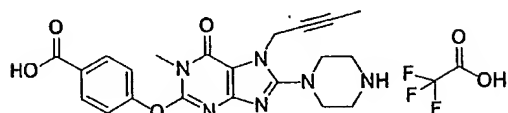
实施例 171.



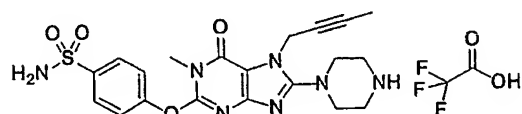
实施例 177.



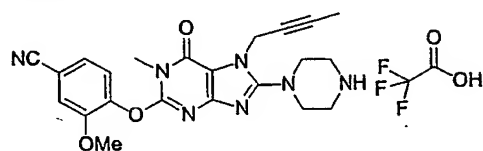
实施例 172.



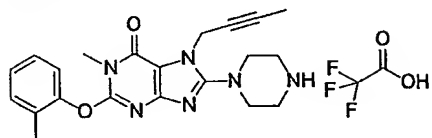
实施例 178.



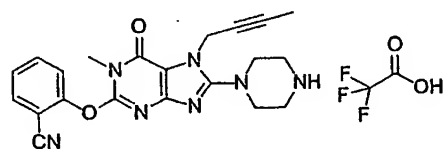
实施例 179.



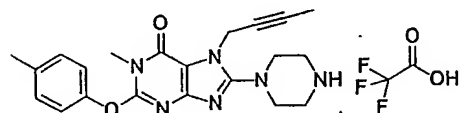
实施例 173.



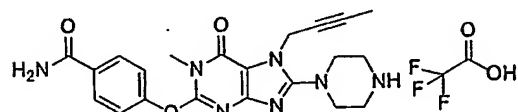
实施例 180.



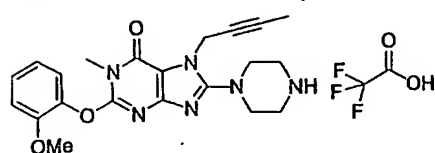
实施例 174.



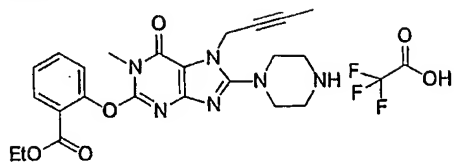
实施例 181.



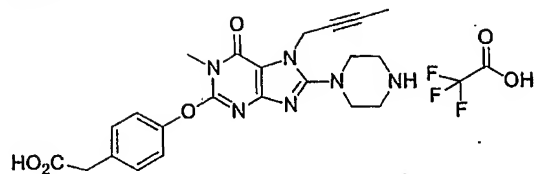
实施例 175.



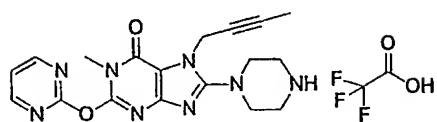
实施例 182.



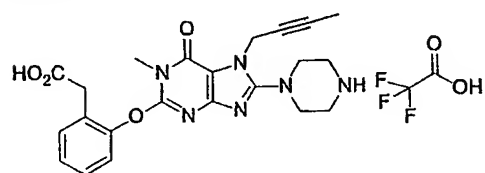
实施例 188.



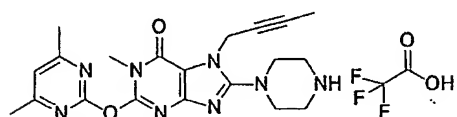
实施例 183.



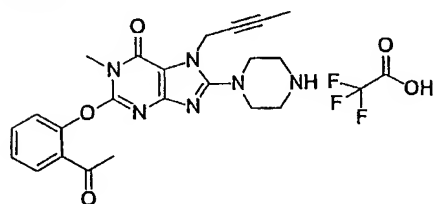
实施例 189.



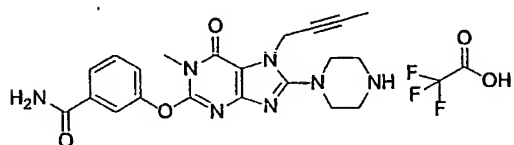
实施例 184.



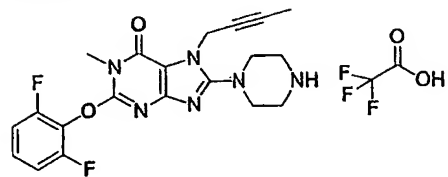
实施例 190.



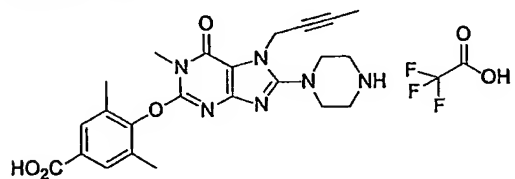
实施例 185.



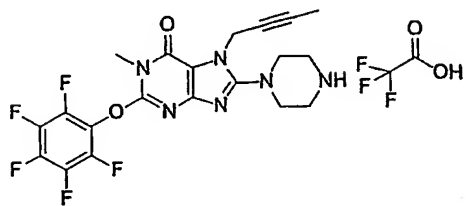
实施例 191.



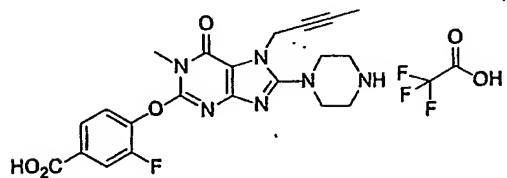
实施例 186.



实施例 192.

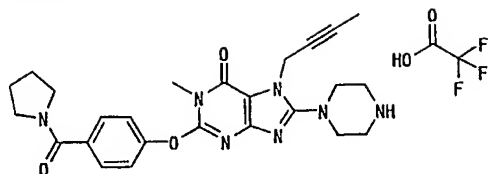


实施例 187.

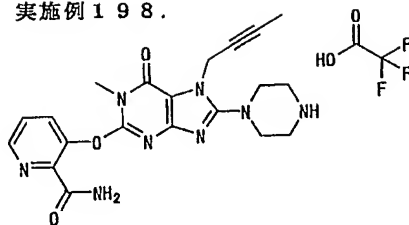


340

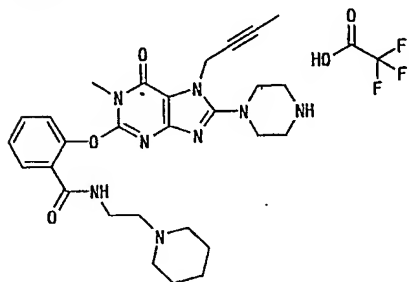
实施例 193.



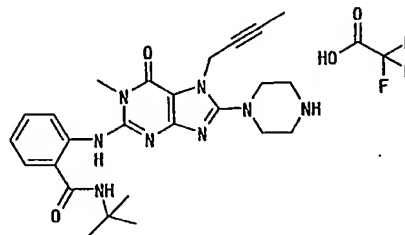
实施例 198.



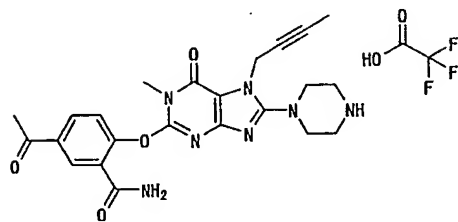
实施例 194.



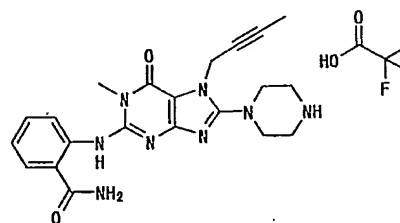
实施例 199.



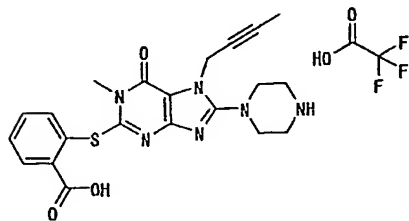
实施例 195.



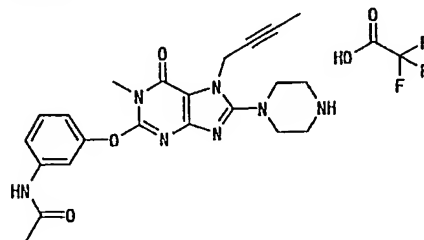
实施例 200、201.



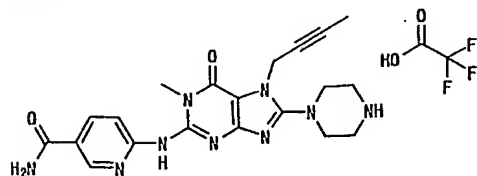
实施例 196.



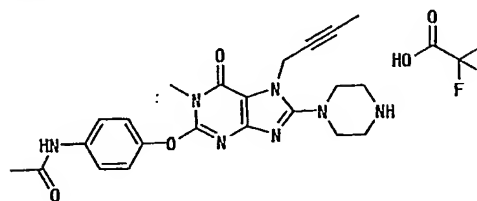
实施例 202.



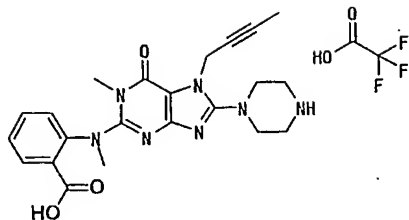
实施例 197.



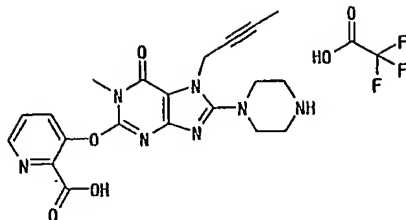
实施例 203.



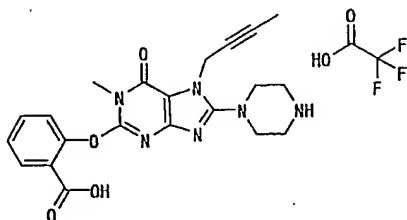
实施例 204.



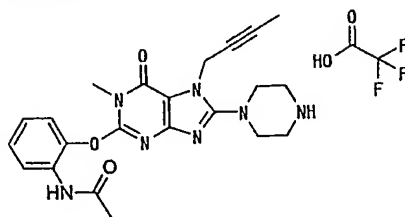
实施例 208.



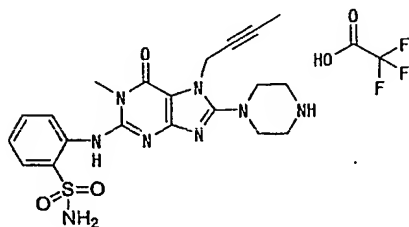
实施例 205.



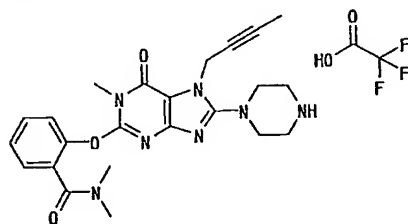
实施例 209.



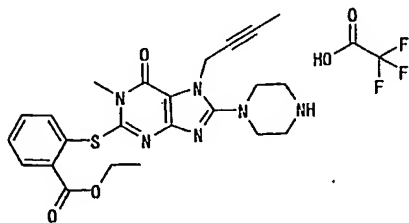
实施例 206.



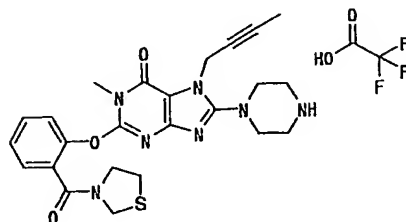
实施例 210.



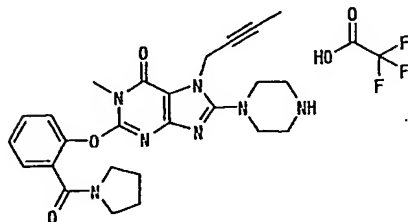
实施例 207.



实施例 211.

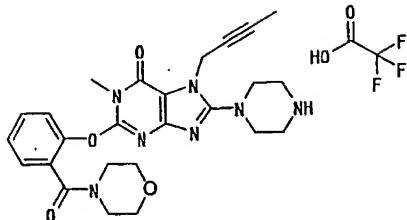


实施例 212.

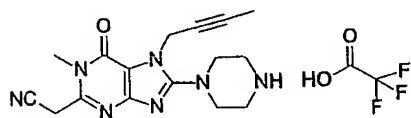


342

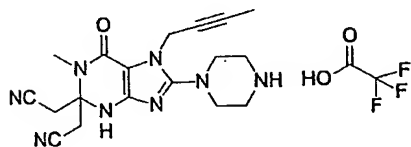
实施例 213.



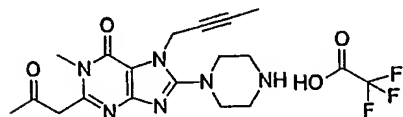
实施例 214.



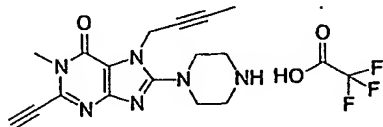
实施例 215.



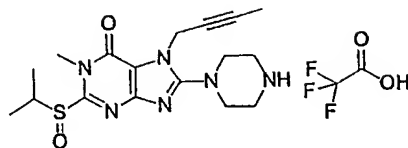
实施例 216.



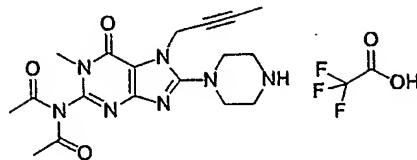
实施例 217.



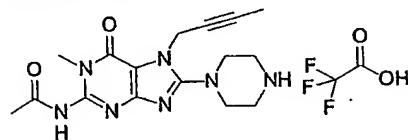
实施例 218.



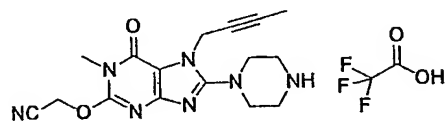
实施例 219.



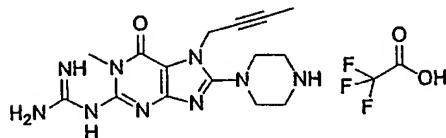
实施例 220.



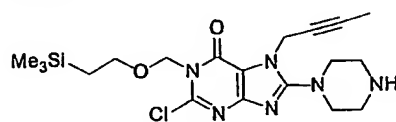
实施例 221.



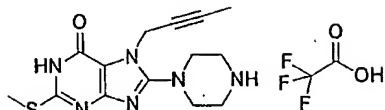
实施例 222.



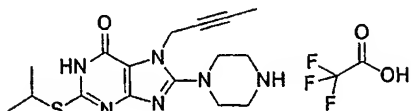
实施例 223. a)



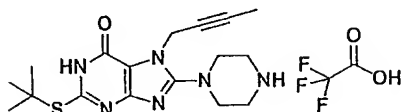
实施例 2 2 3. b)



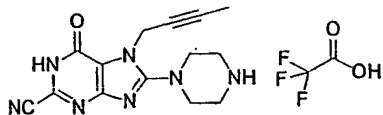
实施例 2 2 4.



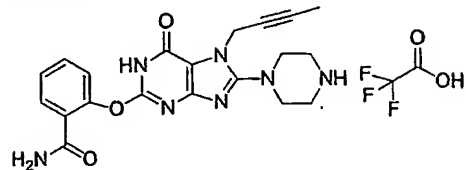
实施例 2 2 5.



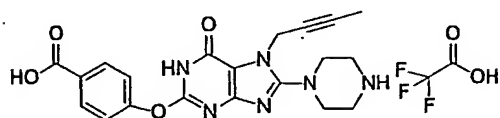
实施例 2 2 6.



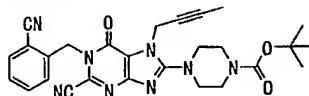
实施例 2 2 7.



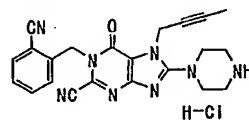
实施例 2 2 8.



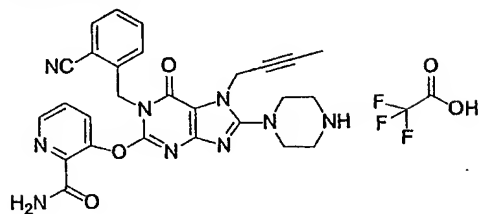
实施例 2 2 9. a)



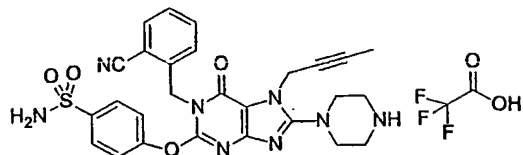
实施例 2 2 9. b)



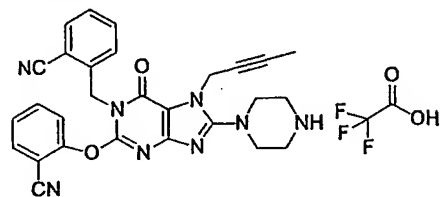
实施例 2 3 0.



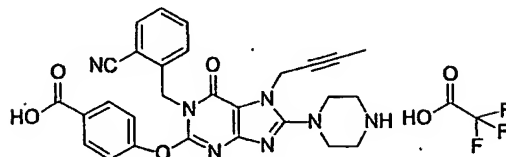
实施例 2 3 1.



实施例 2 3 2.

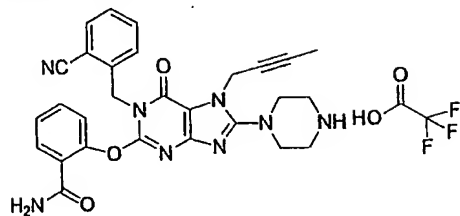


实施例 2 3 3.

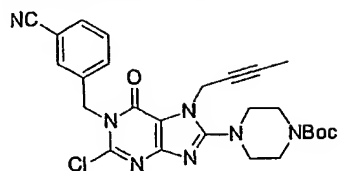


344

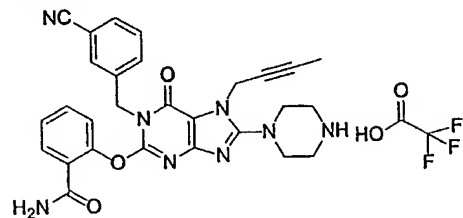
实施例 234.



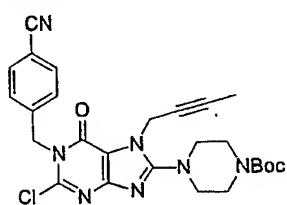
实施例 238. a)



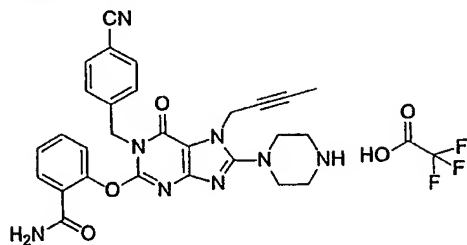
实施例 238. b)



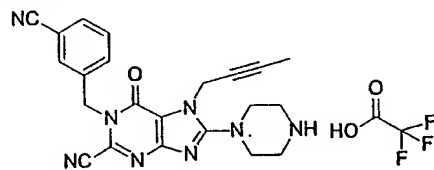
实施例 235. a)



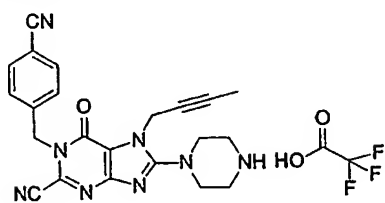
实施例 235. b)



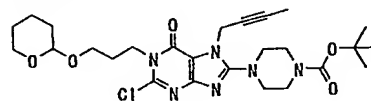
实施例 239.



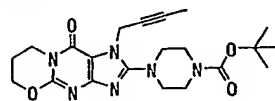
实施例 236.



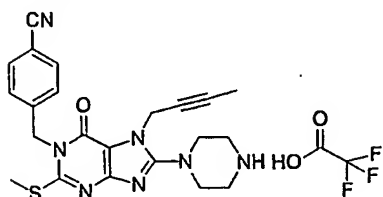
实施例 240. a)



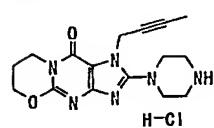
实施例 240. b)



实施例 237.

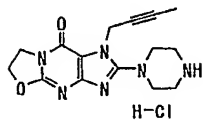


实施例 240. c)

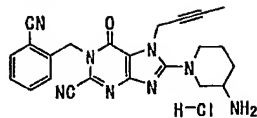




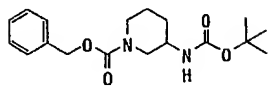
实施例 2 4 1.



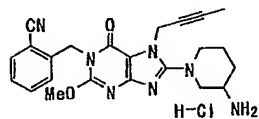
实施例 2 4 2. g)



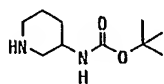
实施例 2 4 2. a)



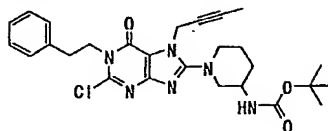
实施例 2 4 3.



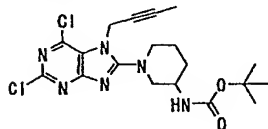
实施例 2 4 2. b)



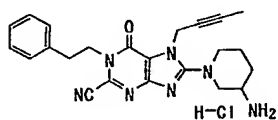
实施例 2 4 4. a)



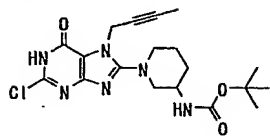
实施例 2 4 2. c)



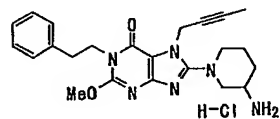
实施例 2 4 4. b)



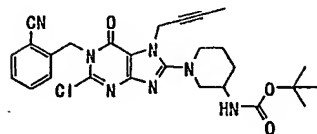
实施例 2 4 2. d)



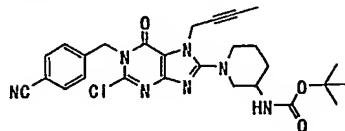
实施例 2 4 5.



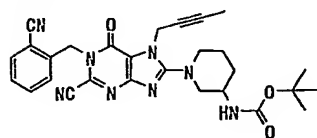
实施例 2 4 2. e)



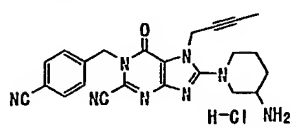
实施例 2 4 6. a)



实施例 2 4 2. f)

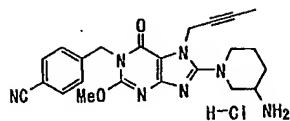


实施例 2 4 6. b)

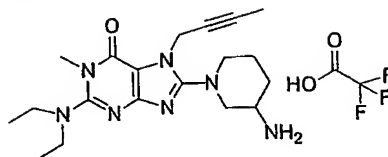


346

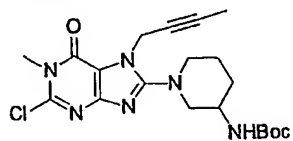
实施例 2 4 7 .



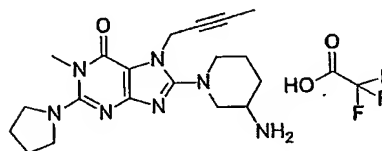
实施例 2 5 2 .



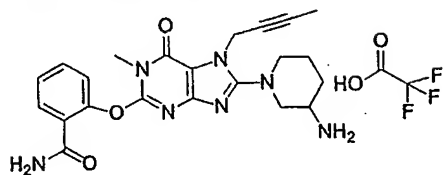
实施例 2 4 8 . a)



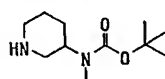
实施例 2 5 3 .



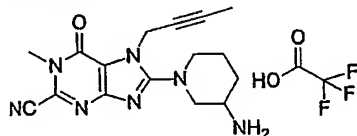
实施例 2 4 8 . b)



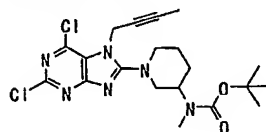
实施例 2 5 4 . a)



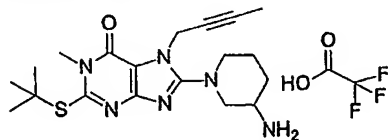
实施例 2 4 9 .



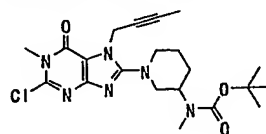
实施例 2 5 4 . b)



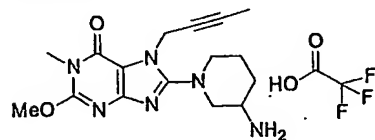
实施例 2 5 0 .



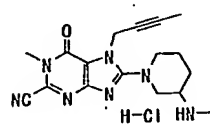
实施例 2 5 4 . c)



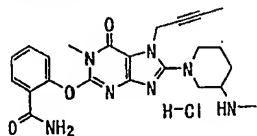
实施例 2 5 1 .



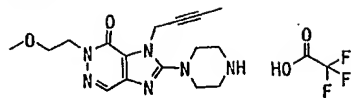
实施例 2 5 4 . d)



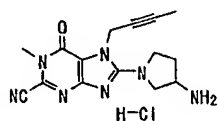
### 实施例 255.



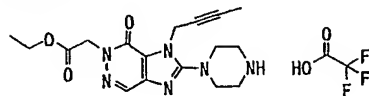
### 实施例 261.



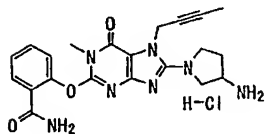
### 实施例 256.



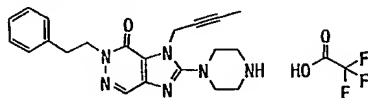
### 实施例 262.



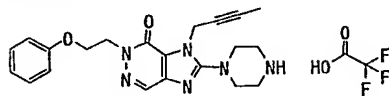
### 实施例 257.



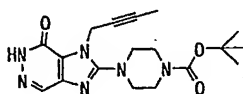
### 实施例 263.



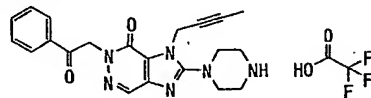
### 实施例 264.



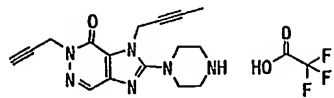
实施例 258. a)



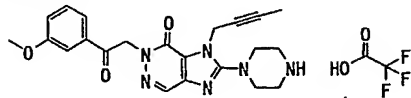
### 实施例 265.



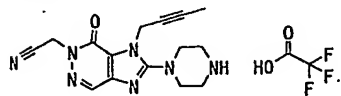
实施例 258. b)



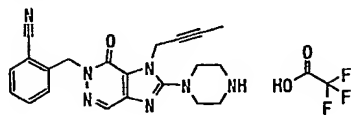
### 实施例 266.



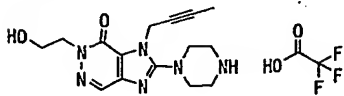
### 实施例 259.



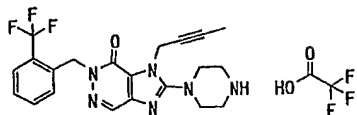
### 实施例 267.



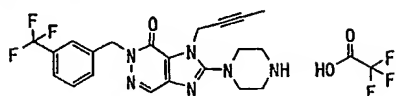
### 实施例 260.



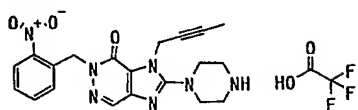
实施例 2 6 8 .



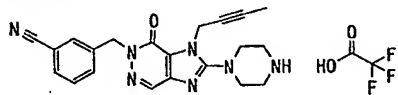
实施例 2.6 9 .



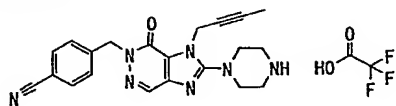
实施例 2 7 0 .



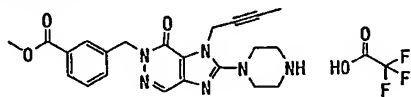
实施例 2 7 1 .



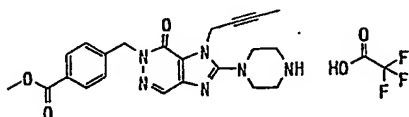
实施例 2 7 2 .



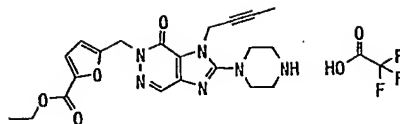
实施例 2 7 3 .



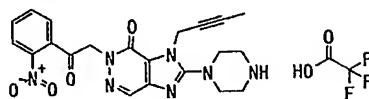
实施例 2 7 4 .



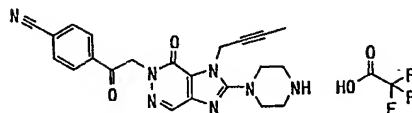
实施例 2 7 5 .



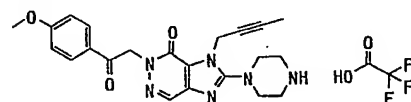
实施例 2 7 6 .



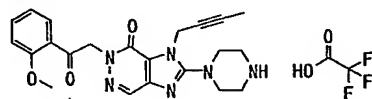
实施例 2 7 7 .



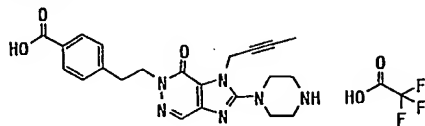
实施例 2 7 8 .



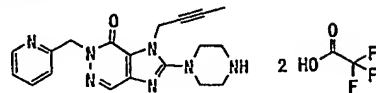
实施例 2 7 9 .



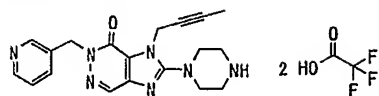
实施例 2 8 0 .



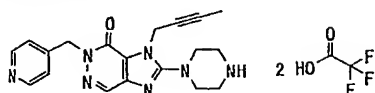
实施例 2 8 1 .



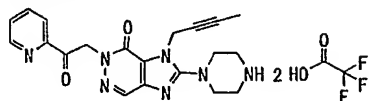
实施例 282.



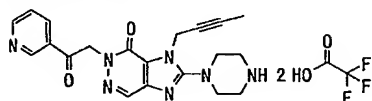
实施例 283.



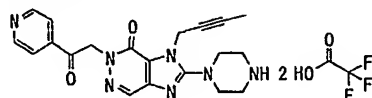
实施例 284.



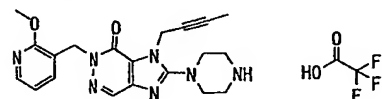
实施例 285.



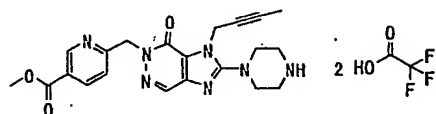
实施例 286.



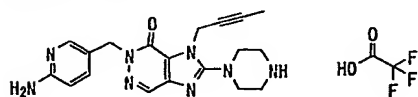
实施例 287.



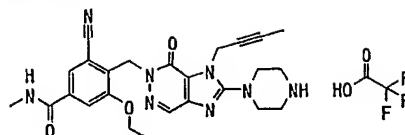
实施例 288.



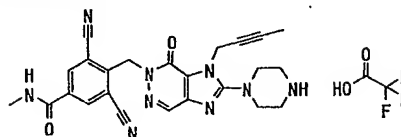
实施例 289.



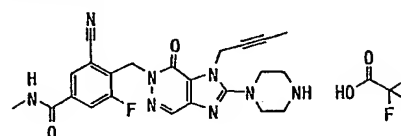
实施例 290.



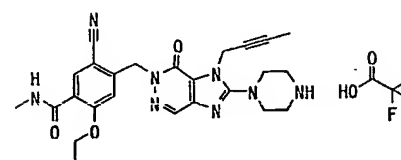
实施例 291.



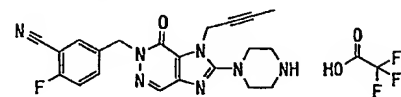
实施例 292.



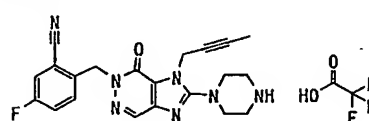
实施例 293.



实施例 294.

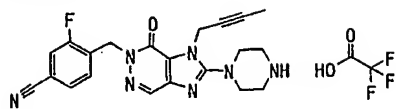


实施例 295.

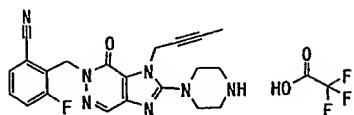


350

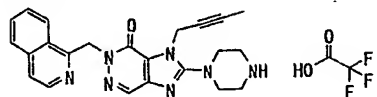
实施例 296.



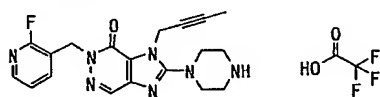
实施例 297.



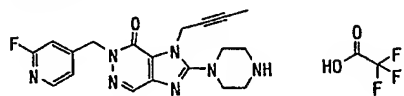
实施例 298.



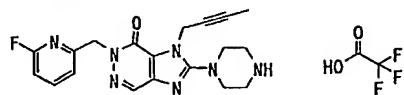
实施例 299.



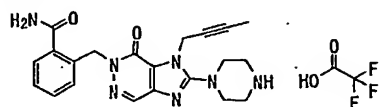
实施例 300.



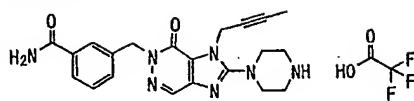
实施例 301.



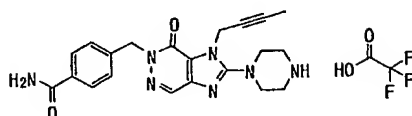
实施例 302.



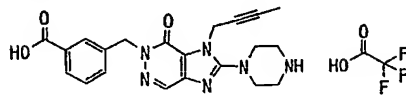
实施例 303.



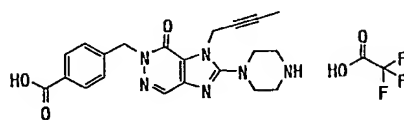
实施例 304.



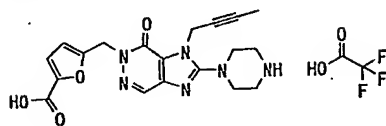
实施例 305.



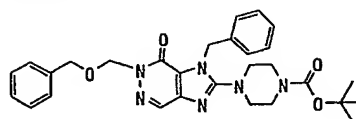
实施例 306.



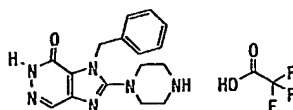
实施例 307.



实施例 308. a)

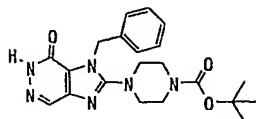


实施例 308. b)

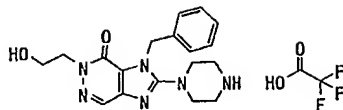


351

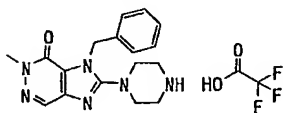
实施例 309. a)



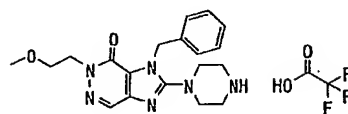
实施例 315.



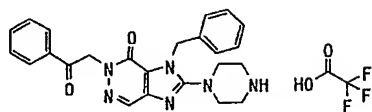
实施例 309. b)



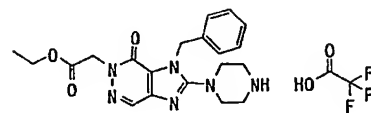
实施例 316.



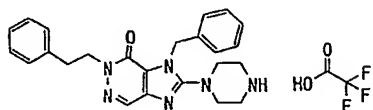
实施例 310.



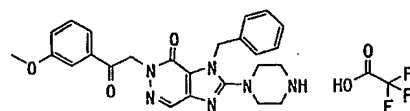
实施例 317.



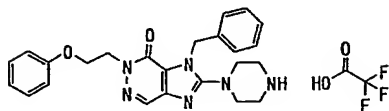
实施例 311.



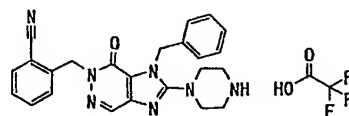
实施例 318.



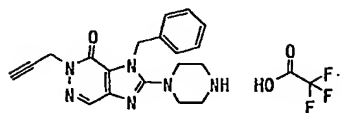
实施例 312.



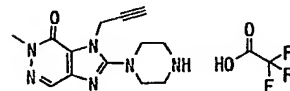
实施例 319.



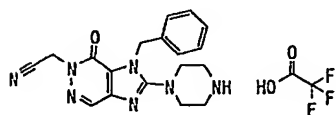
实施例 313.



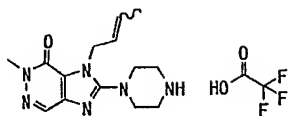
实施例 320.



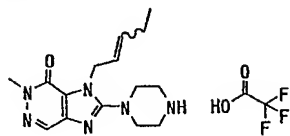
实施例 314.



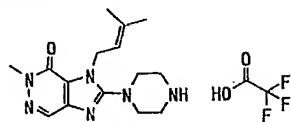
实施例 3 2 1.



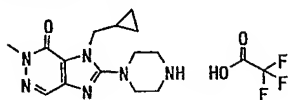
实施例 3 2 2.



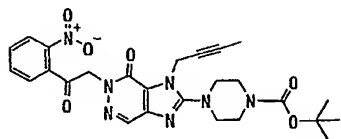
实施例 3 2 3.



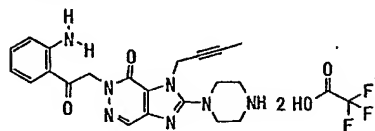
实施例 3 2 4.



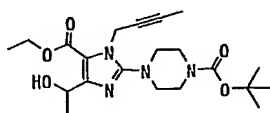
实施例 3 2 5. a)



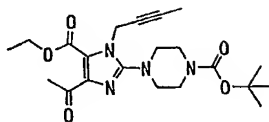
实施例 3 2 5. b)



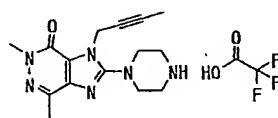
实施例 3 2 6. a)



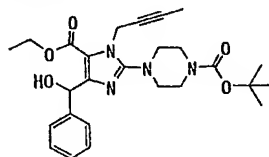
实施例 3 2 6. b)



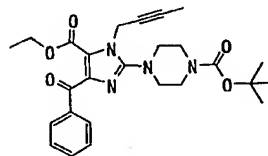
实施例 3 2 6. c)



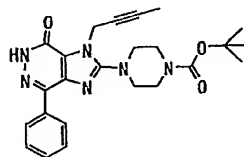
实施例 3 2 7. a)



实施例 3 2 7. b)



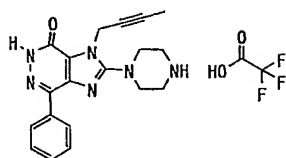
实施例 3 2 7. c)



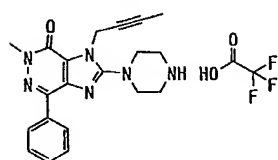


353

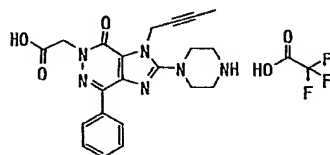
实施例 3 2 7. d)



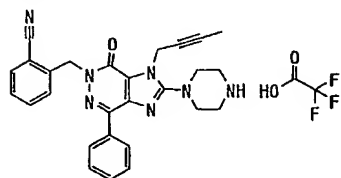
实施例 3 2 8.



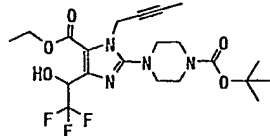
实施例 3 2 9.



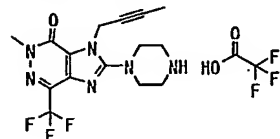
实施例 3 3 0.



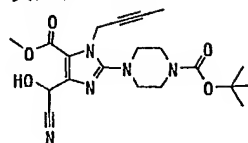
实施例 3 3 1. a)



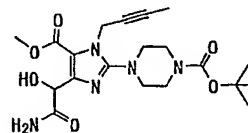
实施例 3 3 1. b)



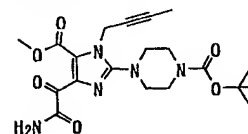
实施例 3 3 2. a)



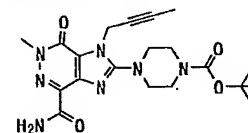
实施例 3 3 2. b)



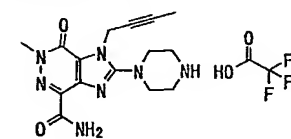
实施例 3 3 2. c)



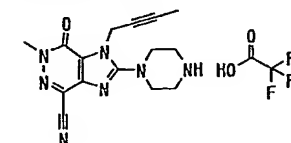
实施例 3 3 2. d)



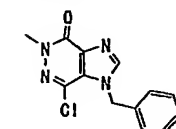
实施例 3 3 2. e)



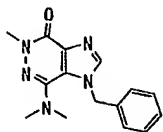
实施例 3 3 3.



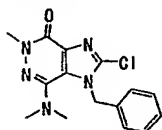
实施例 3 3 4. a)



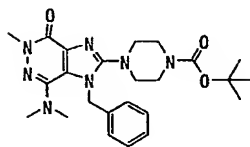
实施例 334. b)



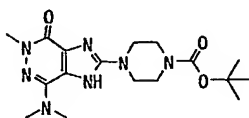
实施例 334. c)



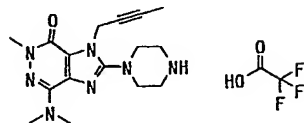
实施例 334. d)



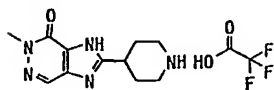
实施例 334. e)



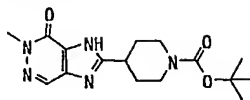
实施例 334. f)



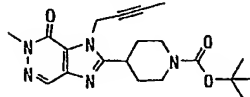
实施例 335. a)



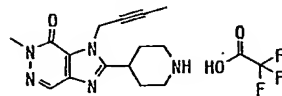
实施例 335. b)



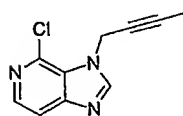
实施例 335. c)



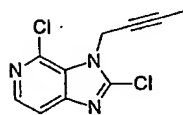
实施例 3 3 5 . d)



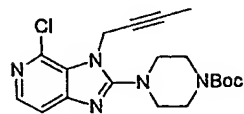
实施例 336. a)



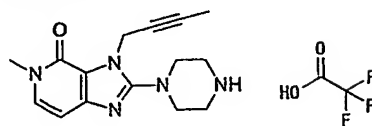
实施例 336. b)



实施例 336. c)

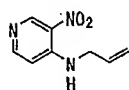


实施例 336. d)

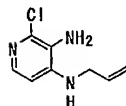


355

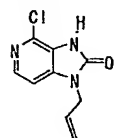
实施例 337. a)



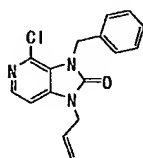
实施例 337. b)



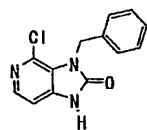
实施例 337. c)



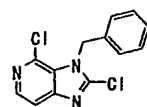
实施例 337. d)



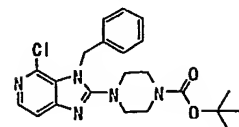
实施例 337. e)



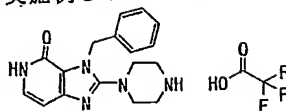
实施例 337. f)



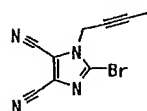
实施例 337. g)



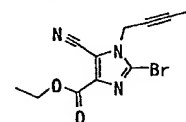
实施例 337. h)



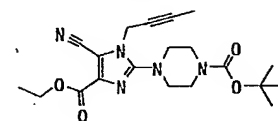
实施例 338. a)



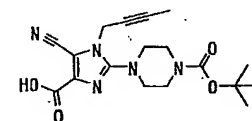
实施例 338. b)



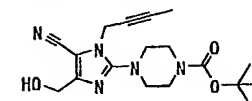
实施例 338. c)



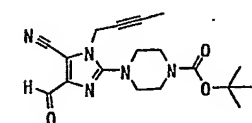
实施例 338. d)



实施例 338. e)

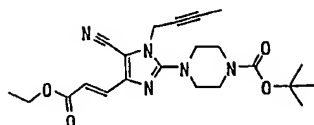


实施例 338. f)

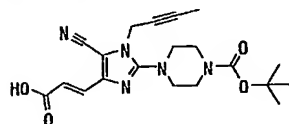


356

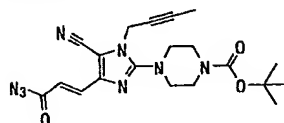
实施例 338. g)



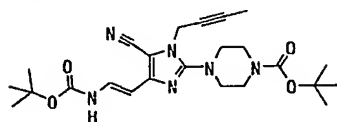
实施例 338. h)



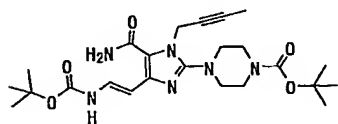
实施例 338. i)



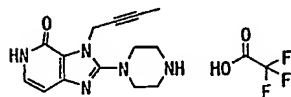
实施例 338. j)



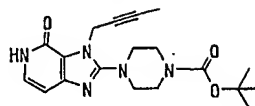
实施例 338. k)



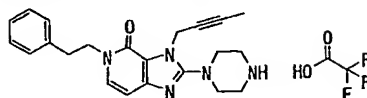
实施例 338. l)



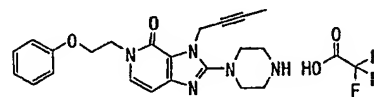
实施例 339. a)



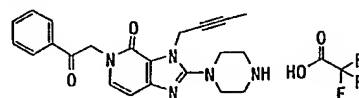
实施例 339. b)



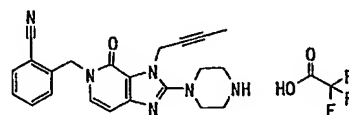
实施例 340.



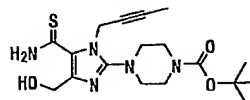
实施例 341.



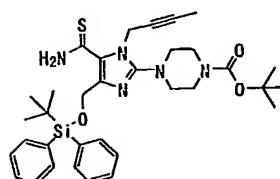
实施例 342.



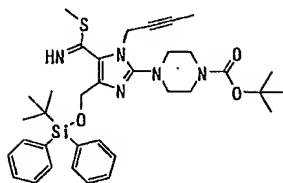
实施例 343. a)



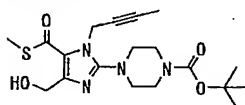
实施例 343. b)



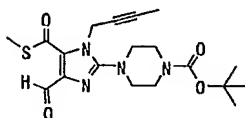
实施例 3 4 3. c)



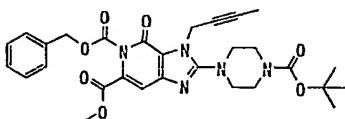
实施例 3 4 3. d)



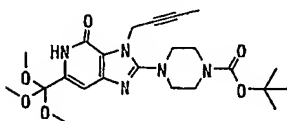
实施例 3 4 3. e)



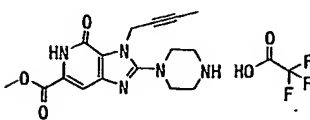
实施例 3 4 3. f)



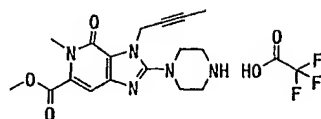
实施例 3 4 3. g)



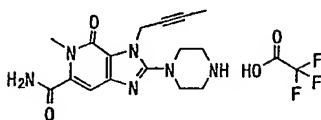
实施例 3 4 3. h)



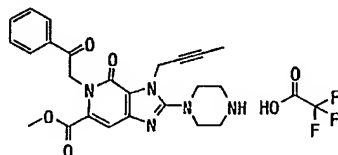
实施例 3 4 4.



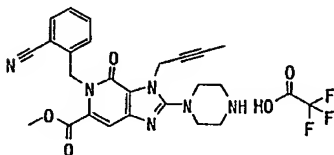
实施例 3 4 5.



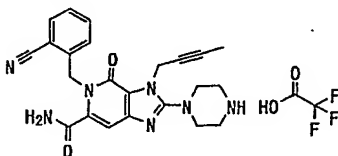
实施例 3 4 6.



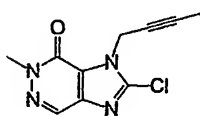
实施例 3 4 7.



实施例 3 4 8.

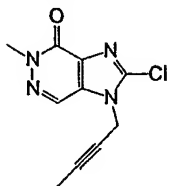


实施例 3 4 9. a) - 1

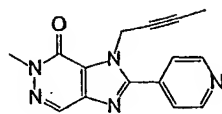


358

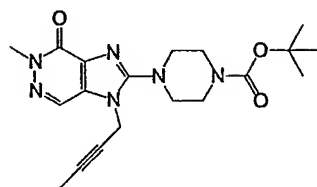
实施例 3 4 9. a) - 2



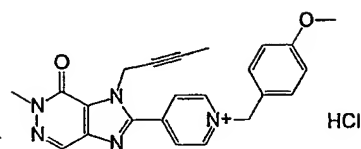
实施例 3 5 2. b)



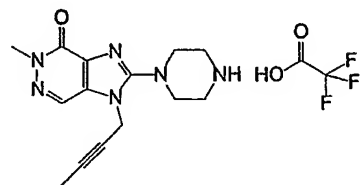
实施例 3 4 9. b)



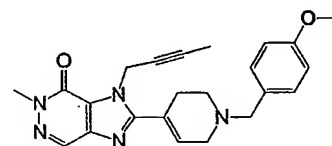
实施例 3 5 2. c)



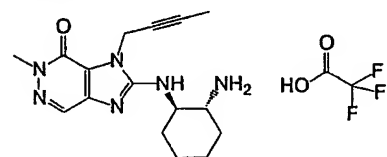
实施例 3 4 9. c)



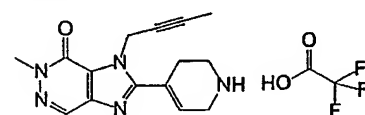
实施例 3 5 2. d)



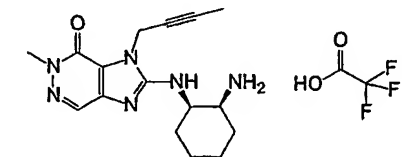
实施例 3 5 0.



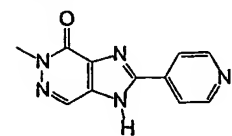
实施例 3 5 2. e)



实施例 3 5 1.



实施例 3 5 2. a)



産業上の利用可能性

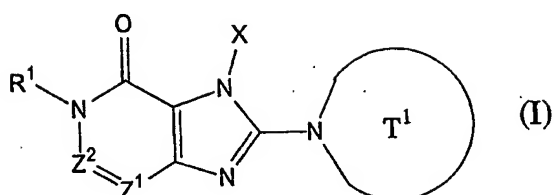
本発明により、D P P I V阻害作用を示す縮合イミダゾール誘導体を提供することができた。

- したがって本発明における縮合イミダゾール誘導体は、例えば糖尿病治療剤、
- 5 肥満治療剤、高脂血症治療剤、A I D S治療剤、骨粗鬆症治療剤、消化管障害治療剤、血管新生治療剤、不妊症治療剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、免疫調整剤、ホルモン調節剤、抗リウマチ剤、ガン治療剤等の治療・予防剤として有用である。

また経口投与による薬効を確認するため、耐糖能改善作用を指標とした試験をおこない、経口有効性を確認し、医薬としての有用性を見いだした。

## 請求の範囲

## 1. 一般式



- 5 [式中、 $T^1$ は環中1または2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である4～12員ヘテロ環式基を意味する；

Xは置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する；

$Z^1$ および $Z^2$ はそれぞれ独立して、窒素原子または式 $-CR^2=$ で表わされる基を意味する；

- 15  $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立して、式 $-A^0-A^1-A^2$ （式中、 $A^0$ は、単結合または下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する；

$A^1$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^A-$ 、式 $-CO-NR^A-$ 、

- 20 式 $-NR^A-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^A-$ または式 $-NR^A-SO_2-$ を意味する；

$A^2$ および $R^A$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、



5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{2-7}$ アルキルカルボニル基を意味する。

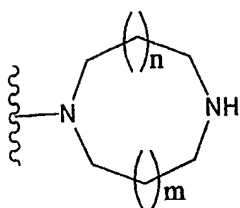
ただし、 $A^2$ および $R^A$ はそれぞれ独立して下記置換基B群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。)で表わされる基を意味する。 $Z^2$ が

- 5 式 $-CR^2=$ である場合、 $R^1$ および $R^2$ が一緒になって5～7員環を形成しても良い。

ただし、① $R^1$ が水素原子であり $Z^1$ が窒素原子であり、かつ $Z^2$ が $-CH=$ である場合、② $Z^1$ が窒素原子であり、かつ $Z^2$ が $-C(OH)=$ である場合を除く。

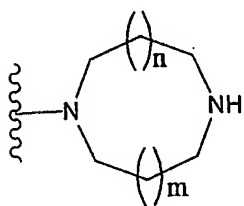
#### <置換基B群>

- 10 置換基B群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、式 $-SO_2-NR^{B1}-R^{B2}$ 、式 $-NR^{B1}-CO-R^{B2}$ 、式 $-NR^{B1}-R^{B2}$  (式中、 $R^{B1}$ および $R^{B2}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO-R^{B3}$  (式中、 $R^{B3}$ は4～8員ヘテロ環式基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO-R^{B4}-R^{B5}$ および式 $-CH_2-CO-R^{B4}-R^{B5}$  (式中、 $R^{B4}$ は単結合、酸素原子または式 $-NR^{B6}-$ を意味し、 $R^{B5}$ および $R^{B6}$ はそれぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基または5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。)で表される化合物もしくははその塩またはそれらの水和物。
- 25 2.  $T^1$ が置換基を有していてもよい式



- (式中、 $n$  および  $m$  はそれぞれ独立して 0 または 1 を意味する。) で表わされる基、置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基または置換基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

3.  $T^1$  が式



- (式中、 $n$  および  $m$  はそれぞれ独立して 0 または 1 を意味する。) で表わされる基、アミノ基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、アミノ基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基またはアミノ基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

4.  $T^1$  がピペラジン-1-イル基または 3-アミノピペリジン-1-イル基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5.  $T^1$  がピペラジン-1-イル基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

6.  $X$  が式  $-X^1-X^2$  (式中、 $X^1$  は単結合または置換基を有していてもよいメチレン基を意味する;  $X^2$  は置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基または置換基を有していてもよいフ

フェニル基を意味する。)で表わされる基である請求項1～5のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

7. Xが式 $-X^{11}-X^{12}$  (式中、 $X^{11}$ は単結合またはメチレン基を意味する； $X^{12}$ は $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。)で表わされる基である請求項1～5のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

8. 置換基を有していてもよいフェニル基が、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ビニル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、シアノ基、ホルミル基および $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる基を2位に有していてもよいフェニル基である請求項6または7記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

9. Xが3-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-ブチン-1-イル基、ベンジル基または2-クロロフェニル基である請求項1～5のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

10. 10. Xが2-ブチン-1-イル基である請求項1～5のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

11.  $Z^1$ および $Z^2$ のいずれか一方のみが窒素原子である請求項1～10のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

12.  $Z^1$ が窒素原子であり、 $Z^2$ が式 $-CR^2=$  (式中、 $R^2$ は請求項1記載の $R^2$ と同意義である。)で表わされる基である請求項1～10のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

13.  $Z^2$ が窒素原子であり、 $Z^1$ が式 $-CR^2=$  (式中、 $R^2$ は請求項1記載の $R^2$ と同意義である。)で表わされる基である請求項1～10のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

14.  $R^1$ が水素原子または式 $-A^{10}-A^{11}-A^{12}$  (式中、 $A^{10}$ は、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味

する；

$A^{11}$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を意味する；

$A^{12}$ は、水素原子、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していても

- 5 よい5～10員ヘテロアリール基、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基である、請求項1～13のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

#### 10 <置換基C群>

置換基C群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式— $NR^{C1}-R^{C2}$  (式中、 $R^{C1}$ および $R^{C2}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基、式— $CO-R^{C3}-R^{C4}$ および式— $C$

- 15  $H_2-CO-R^{C3}-R^{C4}$  (式中、 $R^{C3}$ は単結合、酸素原子または式— $NR^{C5}$ —を意味し、 $R^{C4}$ および $R^{C5}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。

15.  $R^1$ が、水素原子、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有し

- 20 ていてもよい5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基である、請求項1～13のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

#### <置換基C群>

- 25 置換基C群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式—

- NR<sup>C1</sup>—R<sup>C2</sup> (式中、R<sup>C1</sup>およびR<sup>C2</sup>はそれぞれ独立して水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。) で表わされる基、式—CO—R<sup>C3</sup>—R<sup>C4</sup>および式—CH<sub>2</sub>—CO—R<sup>C3</sup>—R<sup>C4</sup> (式中、R<sup>C3</sup>は単結合、酸素原子または式—NR<sup>C5</sup>—を意味し、R<sup>C4</sup>およびR<sup>C5</sup>はそれぞれ独立して水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。
16. 置換基C群が、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基およびハロゲン原子からなる群である請求項14または15記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
17. R<sup>1</sup>が、メチル基、シアノベンジル基、フルオロシアノベンジル基、フェネチル基、2-メトキシエチル基または4-メトキシカルボニルピリジン-2-イル基である、請求項1~13のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
18. R<sup>1</sup>が、メチル基または2-シアノベンジル基である、請求項1~13のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
19. R<sup>2</sup>が、水素原子、シアノ基、または式—A<sup>21</sup>—A<sup>22</sup> (式中、A<sup>21</sup>が、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式—O—CO—、式—CO—O—、式—NR<sup>A2</sup>—、式—CO—NR<sup>A2</sup>—または式—NR<sup>A2</sup>—CO—を意味する；A<sup>22</sup>およびR<sup>A2</sup>は、それぞれ独立して水素原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5~10員ヘテロアリール基、4~8員ヘテロ環式基、5~10員ヘテロアリールC<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。ただし、A<sup>22</sup>およびR<sup>A2</sup>はそれぞれ独立して下記置換基D群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい。) で表わされる基である請求項1~18のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<置換基D群>

置換基D群は、水酸基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式- $NR^{D1}-R^{D2}$  (式中、 $R^{D1}$ および $R^{D2}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基、式- $CO-R^{D3}$  (式中、 $R^{D3}$ は4~8員ヘテロ環式基を意味する。) で表わされる基および式- $CO-R^{D4}-R^{D5}$  (式中、 $R^{D4}$ は単結合、酸素原子または式- $NR^{D6}-$ を意味し、 $R^{D5}$ および $R^{D6}$ はそれぞれ独立して水素原子、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。

20.  $R^2$ が、水素原子、シアノ基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、式- $CONR^{D7}R^{D8}$  (式中、 $R^{D7}$ および $R^{D8}$ はそれぞれ独立して、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基または式- $A^{23}-A^{24}$  (式中、 $A^{23}$ が、酸素原子、硫黄原子または式- $NR^{A3}-$ を意味する； $A^{24}$ および $R^{A3}$ は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基D 1群から選ばれる1個の基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、下記置換基D 1群から選ばれる1個の基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、下記置換基D 1群から選ばれる1個の基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、下記置換基D 1群から選ばれる1個の基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、下記置換基D 1群から選ばれる1個の基を有していてもよいフェニル基または下記置換基D 1群から選ばれる1個の基を有していてもよい5~10員ヘテロアリアル基を意味する。) で表わされる基である請求項1~18のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

#### <置換基D 1群>

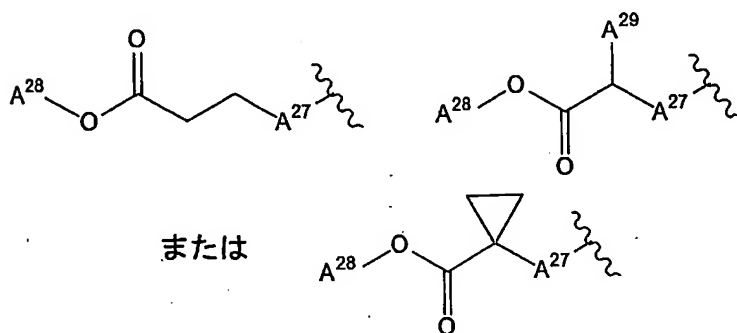
置換基D 1群は、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、式- $CONR^{D7}R^{D8}$  (式中、 $R^{D7}$ および $R^{D8}$ はそれぞれ独立して、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群を意

味する。

21.  $R^2$ が、水素原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基または式 $-A^{25}-A^{26}$ (式中、 $A^{25}$ が、酸素原子、硫黄原子または式 $-NR^{A4}-$ を意味する； $A^{26}$ および $R^{A4}$ は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有している $C_{1-6}$ アルキル基、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有している $C_{3-8}$ シクロアルキル基または下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有しているフェニル基)で表わされる基である請求項1～18のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<置換基D1群>

- 10 置換基D1群は、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、式 $-CONR^{D7}R^{D8}$ (式中、 $R^{D7}$ および $R^{D8}$ はそれぞれ独立して、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群を意味する。
- 15 22.  $R^2$ が、水素原子、シアノ基、メトキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、式



(式中、 $A^{27}$ は酸素原子、硫黄原子または $-NH-$ を意味する；

- $A^{28}$ および $A^{29}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基である、請求項1～18のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- 20

23.  $R^2$ が水素原子、シアノ基または2-カルバモイルフェニルオキシ基である請求項1～1.8のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

24. 前記一般式(I)記載の化合物が、

5 7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン、

3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン、

10 2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン、

2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド、

7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル、

15 および

2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-5-イルメチル]ベンズニトリルからなる群から選ばれるいずれか一つである、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物

20 25. 請求項1記載の化合物を含有する医薬。

26. 請求項1記載の化合物を含有するジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤。

27. 請求項1記載の化合物と製剤化補助剤からなる医薬組成物。

28. 請求項1記載の化合物を含有する糖尿病疾患の予防または治療剤。

29. 請求項1記載の化合物を含有する糖尿病、肥満、高脂血症、AIDS、  
25 骨粗鬆症、消化管障害、血管新生、不妊症、炎症性疾患、アレルギー性疾患またはガンの、予防もしくは治療剤。



30. 請求項1記載の化合物を含有する、免疫調整剤、ホルモン調節剤または抗リウマチ剤。
31. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を患者に投与する、ジペプチジルペプチダーゼI V阻害が有効な疾患の治療または予防方法。
32. 薬剤の製造のための、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。
33. ジペプチジルペプチダーゼI V阻害が有効な疾患の治療剤または予防剤の製造のための、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。
- 10 使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07010

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D471/04, 473/06, 473/18, 473/22, 473/30, 473/40, 487/04,  
498/14, A61K31/5025, 31/522, 31/5365, 31/519, A61P1/00, 3/04, 3/06,  
3/10, 15/00, 19/10, 29/00, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D471/04, 473/06, 473/18, 473/22, 473/30, 473/40, 487/04,  
498/14, A61K31/5025, 31/522, 31/5365, 31/519, A61P1/00, 3/04, 3/06,  
3/10, 15/00, 19/10, 29/00, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN),  
EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/002560 A2 (NOVO NORDISK A/S), 10 January, 2002 (10.01.02), & AU 2001068958 A5 & EP 1301187 A2 & BR 2001012123 A & US 2002/161001 A1 & NO 2003000021 A	1-30, 32-33
P, A	WO 02/068420 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA K.-G.), 06 September, 2002 (06.09.02), & DE 10109021 A1 & DE 10117803 A1 & DE 10140345 A1 & US 2002/19820 A1	1-30, 32-33
P, A	WO 03/004496 A1 (NOVO NORDISK A/S), 16 January, 2003 (16.01.03), & US 2003/105077 A1	1-30, 32-33

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing  
date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means  
"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
24 June, 2003 (24.06.03)

Date of mailing of the international search report  
08 July, 2003 (08.07.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07010

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 206415 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 30 December, 1986 (30.12.86), & EP 206415 A3 & EP 206415 B1 & CA 1267889 A1 & SU 1581221 A3 & AT 85055 E & JP 62-000487 A & ES 556381 A1 & FI 8602655 A & FI 85704 B & FI 85704 C & DK 8602952 A & DK 169073 B1 & NO 8602504 A & NO 163956 B & NO 163956 C & AU 8659191 A1 & AU 588890 B2 & HU 42095 A2 & HU 199143 B & IL 79193 A1 & US 5041448 A & US 5258380 A	1-30, 32-33
A	BELJEAN-LEYMARIE, M., "Heterocyclic hydrazines and hydrazones. IV. Synthesis of hydrazine derivatives in the [4,5-d]imidazo-4-pyridazinone series", Canadian Journal of Chemistry, 1983, Vol.61, No.11, pages 2563 to 2566	1-30, 32-33
A	BERRY D.A., "Synthesis of 8-amino-3-deazaguanine via imidazole precursors. Antitumor activity and inhibition of purine nucleoside phosphorylase", Journal of Medicinal Chemistry, 1986, Vol.29, No.10, pages 2034 to 2037	1-30, 32-33

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D471/04, 473/06, 473/18, 473/22, 473/30, 473/40, 487/04, 498/14, A61K31/5025, 31/522, 31/5365, 31/519, A61P1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 15/00, 19/10, 29/00, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D471/04, 473/06, 473/18, 473/22, 473/30, 473/40, 487/04, 498/14, A61K31/5025, 31/522, 31/5365, 31/519, A61P1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 15/00, 19/10, 29/00, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)  
MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 02/002560 A2 (NOVO NORDISK A/S) 2002.01.10 & AU 2001068958 A5 & E P 1301187 A2 & BR 2001012123 A & US 2002/161001 A1 & NO 2003000021 A	1-30, 32-33
PA	WO 02/068420 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA K.-G.) 2002.09.06 & DE 10109021 A1 & DE 10117803 A1 & DE 10140345 A1 & US 2002/19820 A1	1-30, 32-33
PA	WO 03/004496 A1 (NOVO NORDISK A/S) 2003.01.16 & US 2003/105077 A1	1-30, 32-33

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24.06.03

国際調査報告の発送日

08.07.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世



4 P

9837

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 206415 A2(JANSSEN PHARMACEUTICA N. V.)1986.12.30 & EP 206415 A3 & EP 206415 B1 & CA 1267889 A1 & SU 1581221 A3 & AT 85055 E & JP 62-000487 A & ES 556381 A1 & FI 8602655 A & FI 85704 B & FI 85704 C & DK 8602952 A & DK 169073 B1 & NO 8602504 A & NO 163956 B & NO 163956 C & AU 8659191 A1 & AU 588890 B2 & HU 42095 A2 & HU 199143 B & IL 79193 A1 & US 5041448 A & US 5258380 A	1-30, 32-33
A	BELJEAN-LEYMARIE, M., "Heterocyclic hydrazines and hydrazones. I V. Synthesis of hydrazine derivatives in the [4,5-d]imidazo-4-pyr idazinone series" Canadian Journal of Chemistry, 1983, Vol.61, No. 11, pp.2563-2566	1-30, 32-33
A	BERRY, D. A., "Synthesis of 8-amino-3-deazaguanine via imidazole p recursors. Antitumor activity and inhibition of purine nucleoside phosphorylase" Journal of Medicinal Chemistry, 1986, Vol.29, No.1 0, pp.2034-2037	1-30, 32-33

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 31 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲31は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)  
(a)(i)及びPCT規則39.1(iV)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行う  
ことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見(第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ ~~FADED~~ TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**